

10g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さを酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 66)(0.13g)を無色結晶として得た。

mp. 165-166 deg C

| 元素分析値                     | C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> Cl | として        |        |    |         |
|---------------------------|--|------------|--------|----|---------|
| elemental analysis values | C <sub>32</sub> H <sub>33</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> Cl | With doing |        |    |         |
| Calcd.                    | C, 67. 54;   | H,         | 5. 84; | N, | 14. 77. |
| Calcd.                    | C,67.54;   | H,         | 5.84 ; | N, | 14.77 . |
| Found                     | C, 67. 57  | H,         | 5. 91  | N, | 15. 02. |
| Found                     | C,67.57  | H,         | 5. 91  | N, | 15.02 . |

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.96-2.07(1H,m), 2.13-2.22(1H,m), 2.44(3H,s), 3.19(2H,t,J=4.8Hz), 3.27(2H,t,J=5.4Hz), 3.35-3.42(1H,m), 3.62-3.70(1H,m), 3.73-3.84(4H,m), 4.03(1H,d,J=7.2Hz), 4.26(1H,d,J=15.9Hz), 4.54-4.58(1H,m), 4.78(1H,d,J=15.9Hz), 6.35-6.38(2H,m), 6.47(1H,d,J=7.2Hz), 6.89-6.96(4H,m), 7.01-7.06(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.7Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.29(1H,d,J=7.2Hz), 7.32(1H,d,J=7.2Hz), 8.08(1H,s).

【0095】

実施例 67

(化合物 67 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、4-(1-ピロリジン)ピペリジン(82mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(81mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g)を加え、室温で12時間攪拌した。

-dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (0.10 g).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatografii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate -hexane and N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (4 -phenyl -1- piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 66 ) (0.13 g )as colorless crystal .

mp.165-166deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz ); δ 1.96 - 2.07 (1 H, m), 2.13 - 2.22 (1 H, m), 2.44 (3 H, s), 3.19 (2 H, t, J=4.8Hz), 3.27(2 H, t, J=5.4Hz), 3.35 - 3.42 (1 H, m), 3.62 - 3.70 (1 H, m), 3.73 - 3.84 (4 H, m), 4.03 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.26 (1 H, d, J=15.9Hz), 4.54 - 4.58 (1 H, m), 4.78 (1 H, d, J=15.9Hz), 6.35 - 6.38 (2 H, m), 6.47 (1 H, d, J=7.2Hz), 6.89 - 6.96 (4 H, m), 7.01- 7.06 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.7Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.29 (1 H, d, J=7.2Hz) 7.32 (1 H, d, J=7.2Hz), 8.08 (1 H, s).

[0095]

Working Example 67

(Production of compound 67 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.15 g), 4 - (1 -pyrrolidinyl ) piperidine (82 mg), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of (81 mg), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including the(3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (0.10 g).

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキシ-2-(4-(1-ピロリジニル)-1-ピペリジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 67)(99mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.42-1.63(3H, m), 1.80(2H, brs), 1.95(4H, brs), 2.13-2.29(2H, m), 2.44(3H, s), 2.58(4H, brs), 2.76-2.86(1H, m), 3.11-3.21(1H, m), 3.29-3.36(1H, m), 3.57-3.65(1H, m), 3.90(1H, d, J=13.8Hz), 4.08(1H, d, J=7.5Hz), 4.21(1H, dd, J=11.4Hz, 15.9Hz), 4.38-4.42(1H, m), 4.56(1H, brs), 4.76(1H, dd, J=12.0Hz, 16.2Hz), 6.34-6.36(2H, m), 6.47(1H, d, J=9.0Hz), 6.89-6.92(1H, m), 7.01-7.06(2H, m), 7.15(1H, t, J=11.1Hz), 7.23(1H, t, J=8.1Hz), 8.06(1H, s).

【0096】

実施例 68

(化合物 68 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、N-(3-アミノプロピル)モルホリン(76mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(81mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して 2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[3-(4-モルホリニル)プロピル]アセトアミド(化合物 68)(0.12g)を無色結晶として得た。

mp. 130-131 deg C

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (4 - (1 -pyrrolidinyl ) - 1 -bipyridinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 67 ) (99 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );δ 1.42 - 1.63 (3 H, m ), 1.80 (2 H, brs ), 1.95 (4 H, brs ), 2.13 - 2.29 (2 H, m ), 2.44(3 H, s ), 2.58 (4 H, brs ), 2.76 - 2.86 (1 H, m ), 3.11 - 3.21 (1 H, m ), 3.29 - 3.36 (1 H, m ), 3.57 -3.65 (1 H, m ), 3.90 (1 H, d, J=13.8Hz ), 4.08 (1 H, d, J=7.5Hz ), 4.21 (1 H, dd, J=11.4Hz , 15.9Hz ), 4.38 - 4.42 (1 H, m ), 4.56 (1 H, brs ), 4.76 (1 H, dd, J=12.0Hz , 16.2Hz ), 6.34 - 6.36 (2 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=9.0Hz ), 6.89 - 6.92 (1 H, m ), 7.01 - 7.06 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=11.1Hz ), 7.23 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.06 (1 H, s ).

【0096】

Working Example 68

(Production of compound 68 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.15 g ), N- (3 -aminopropyl ) morpholine (76 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of (81 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including the(3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (0.10 g ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and 2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- it acquired [3 - (4 -morpholinyl ) propyl ] acetamide (compound 68 ) (0.12 g ) as colorless crystal .

mp.130-131deg C

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Cl として

elemental analysis values

C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>Cl  
doing

Calcd. C,63.21; H,6.40; N,15.25.

Calcd.C, 63.21;H, 6.40;N, 15.25.

Found C,63.26; H,6.56; N,15.36.

FoundC, 63.26;H, 6.56;N, 15.36.

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.64-1.73(2H,m), 1.96-2.05(1H,m), 2.10-2.18(1H,m), 2.37-2.43(6H,m), 2.47(3H,s), 3.29-3.48(3H,m), 3.57-3.70(5H,m), 3.90(1H,d,J=6.9Hz), 4.19(1H,d,J=15.6Hz), 4.26(1H,d,J=15.6Hz), 4.55(1H,brs), 6.34-6.40(2H,m), 6.46(1H,dd,J=1.5Hz,7.8Hz), 6.90-6.93(1H,m), 6.99(1H,brs), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.04-7.08(1H,m), 7.16(1H,t,J=7.8Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.11(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz);de 1.64 - 1.73 (2 H, m ), 1.96 - 2.05 (1 H, m ), 2.10 - 2.18 (1 H, m ), 2.37 - 2.43 (6 H, m ), 2.47 (3 H, s ), 3.29 - 3.48 (3 H, m ), 3.57 - 3.70 (5 H, m ), 3.90 (1 H, d, J=6.9Hz ), 4.19 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.26 (1 H, d, J=15.6Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 6.34 - 6.40 (2 H, m ), 6.46 (1 H, dd, J=1.5Hz, 7.8Hz ), 6.90 - 6.93 (1 H, m ), 6.99 (1 H, brs ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.04 - 7.08 (1 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ) 8.11 (1 H, s ).

【0097】

[0097]

実施例 69

Working Example 69

(化合物 69 の製造)

(Production of compound 69 )

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸 (0.30g)、t-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (0.20g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物 (0.16g) の N,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.20g) を加え、室温で 12 時間攪拌した。

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.30 g ), t-butyl piperazine -1- carboxylate (0.20 g ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(0.16 g ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl jp11 ) carbodiimide acetate (0.20 g ).

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

水層を酢酸エチルで 1 回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

one time it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

It attached on [shirikagerukuromatogurafii] (basic , ethylacetate ).

さらにシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

Furthermore it attached on [shirikagerukuromatogurafii] (ethylacetate :ethanol =10:1 ).

濃縮し、t-ブチル 4-[(5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル]-1-ピペラジンカルボキシレート(化合物 69)(0.36g)をアモルファスとして得た。

It concentrated, t-butyl 4- [ (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ] - 1 -piperazine carboxylate it acquired (compound 69 ) (0.36 g ) as the amorphous .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.49(9H,s), 2.02-2.20(2H,m), 3.34-3.70(10H,m), 4.04(1H,d,J=7.4Hz), 4.21(1H,d,J=15.8Hz), 4.55(1H,brs), 4.74(1H,d,J=15.8Hz), 6.35-6.38(2H,m), 6.45-6.48(1H,m), 6.90-6.93(1H,m), 7.00-7.07(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.08(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz);de 1.49 (9 H, s ), 2.02 - 2.20 (2 H, m ), 3.34 - 3.70 (10 H, m ), 4.04 (1 H, d, J=7.4Hz ), 4.21 (1 H, d, J=15.8Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 4.74 (1 H, d, J=15.8Hz ), 6.35 - 6.38 (2 H, m ), 6.45 - 6.48 (1 H, m ), 6.90 - 6.93 (1 H, m ), 7.00 - 7.07 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.08 (1 H, s ).

【0098】

## 実施例 70

(化合物 70 の製造)

t-ブチル 4-[(5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル]-1-ピペラジンカルボキシレート (0.31g)に 4N 塩酸(酢酸エチル溶液、10ml)を滴下し、室温で 40 分撹拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

水層を酢酸エチルでさらに 2 回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 70)(0.21g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.92-2.22(2H, m), 2.45(3H, s), 2.88(2H, t, J=4.8Hz), 2.95(2H, t, J=4.4 Hz), 3.30-3.40(1H, m), 3.50-3.69(5H, m), 4.14(1 H, brs), 4.18(1H, d, J=16.0Hz), 4.56(1H, brs), 4.7 5(1H, d, J=16.0Hz), 6.34-6.37(2H, m), 6.46-6.49 (1H, m), 6.91(1H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.0Hz), 7.0 0-7.08(2H, m), 7.15(1H, t, J=8.4Hz), 7.24(1H, t, J= 8.0Hz), 8.07(1H, s).

【0099】

## 実施例 71

(化合物 71 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、13mg)をテトラヒドロフラン(3ml)に懸濁させた。

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(145mg)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)を室温に加え、40 分撹拌した。

2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.04ml)を室温で加え 2 時間撹拌した。

触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で 4 時間撹拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢

【0098】

## Working Example 70

(Production of compound 70 )

t-butyl 4- [ (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ] - 1 -piperazine carboxylate it dripped 4 Nhydrochloric acid (ethylacetate solution , 10ml ) to (0.31 g ) , 40 minutesagitated with room temperature .

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

Furthermore twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 70 ) (0.21 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz );δ 1.92 - 2.22 (2 H , m ) , 2.45 (3 H , s ) , 2.88 (2 H , t , J=4.8Hz ) , 2.95 (2 H , t , J=4.4Hz ) , 3.30 - 3.40(1 H , m ) , 3.50 - 3.69 (5 H , m ) , 4.14 (1 H , brs ) , 4.18 (1 H , d , J=16.0Hz ) , 4.56 (1 H , brs ) , 4.75 (1 H , d , J=16.0Hz ) , 6.34 - 6.37(2 H , m ) , 6.46 - 6.49 (1 H , m ) , 6.91 (1 H , ddd , J=1.2Hz , 2.2Hz , 8.0Hz ) , 7.00 - 7.08 (2 H , m ) , 7.15 (1 H , t , J=8.4Hz ) , 7.24 (1 H , t , J=8.0Hz ) , 8.07(1 H , s ) .

【0099】

## Working Example 71

(Production of compound 71 )

sodium hydride (oily , 60% , 13mg ) suspension was done in tetrahydrofuran (3 ml ) .

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it added tetrahydrofuran solution (5 ml ) of [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (145 mg ) with room temperature , 40 minutes agitated .

2 -chloro -N, N- dimethylacetamide it added (0.04 ml ) with room temperature and 2 hours agitated .

Including sodium iodide of catalyst amount , 4 hours it agitated with room temperature .

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic ,



酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、2-[4-((5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル)-1-ピペラジニル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 71)(88mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.90-2.26(2H,m), 2.44(3H,s), 2.56(2H,t,J=4.8Hz), 2.64(2H,t,J=4.8Hz), 2.96(3H,s), 3.06(3H,s), 3.23(2H,s), 3.32-3.41(1H,m), 3.57-3.74(5H,m), 4.12(1H,brs), 4.19(1H,d,J=16.2Hz), 4.55(1H,brs), 4.74(1H,d,J=16.2Hz), 6.33-6.37(2H,m), 6.47(1H,dd,J=1.4Hz, 7.4Hz), 6.90(1H,ddd,J=1.0Hz,2.2Hz,8.4Hz), 7.00-7.07(4H,m), 7.15(1H,t,J=8.6Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.07(1H,s).

【0100】

実施例 72

(化合物 72 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、N,N-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン(54 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(81mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、残さをヘキサン-酢酸エチルから再結晶して 2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アセトアミド(化合物 72)(0.09g)を無色結晶として得た。

mp.162-163 deg C

|                           |  |            |         |    |       |    |
|---------------------------|--|------------|---------|----|-------|----|
| 元素分析値                     | C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> Cl | として        |         |    |       |    |
| elemental analysis values | C <sub>27</sub> H <sub>33</sub> N <sub>6</sub> O <sub>2</sub> Cl | With doing |         |    |       |    |
| Calcd.                    | C, 63. 71 ;  | H,         | 6. 53 ; | N, | 16. 5 | 1. |

ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, 2 - [4 - (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ) -1- piperazinyl ] -N, N- dimethylacetamide it acquired (compound 71 ) (88 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.90 - 2.26 (2 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.56 (2 H, t, J=4.8Hz ), 2.64 (2 H, t, J=4.8Hz ), 2.96 (3 H, s ), 3.06 (3 H, s ), 3.23 (2 H, s ), 3.32 - 3.41 (1 H, m ), 3.57 - 3.74 (5 H, m ), 4.12 (1 H, brs ), 4.19 (1 H, d, J=16.2Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 4.74 (1 H, d, J=16.2Hz ), 6.33 - 6.37 (2 H, m ), 6.47 (1 H, dd, J=1.4Hz, 7.4Hz ), 6.90 (1 H, ddd, J=1.0Hz, 2.2Hz, 8.4Hz ), 7.00 - 7.07 (4 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.6Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.07 (1 H, s ).

【0100】

Working Example 72

(Production of compound 72 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.15 g ), N, N- dimethylpropane -1, 3- diamine (54 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of the(81 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (0.10 g ).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate .

twice it extracted water layer with ethylacetate , gathered organic layer and washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, recrystallization did residue from hexane -ethylacetate and 2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- it acquired [3 - (dimethylamino ) propyl ] acetamide (compound 72 ) (0.09 g ) as colorless crystal .

mp.162-163deg C

|        |  |          |  |    |        |    |      |    |
|--------|--|----------|--|----|--------|----|------|----|
| Calcd. |  | C,63.71; |  | H, | 6.53 ; | N, | 16.5 | 1. |
| Found  |  | C, 63.49 |  | H, | 6.53   | N, | 16.4 | 7. |
| Found  |  | C,63.49  |  | H, | 6.53   | N, | 16.4 | 7. |

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.59-1.67(2H,m), 1.96-2.06(1H,m), 2.04(6H,s), 2.13-2.19(1H,m), 2.31(2H,t,J=6.3H), 2.47(3H,s), 3.28-3.44(3H,m), 3.53-3.62(1H,m), 3.95(1H,d,J=7.2Hz), 4.18(1H,d,J=16.2Hz), 4.36(1H,d,J=16.2Hz), 4.55(1H,brs), 6.34-6.40(2H,m), 6.44-6.47(1H,m), 6.91(1H,dd,J=1.2Hz,8.1Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.05-7.08(1H,m), 7.16(1H,t,J=7.8Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.52(1H,brs), 8.12(1H,s).

【0101】

#### 実施例 73

##### (化合物 73 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、N<sup>1</sup>-ベンジル-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(94mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(81mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5 ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、水を加えて酢酸エチルで2回抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-ベンジル-2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アセトアミド(化合物 73)(120mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.98-2.16(2H,m), 2.23(3H,s), 2.26(3H,s), 2.40-3.32(2H,m), 2.46(1.5H,s), 2.49(1.5H,s), 3.32-3.74(4H,m), 4.07-4.27(2H,m), 4.57-4.84(4H,m), 6.34-6.37(2H,m), 6.47(1H,d,J=8.4Hz), 6.91(1H,ddd,J=1.0Hz,2.2Hz,8.0Hz), 7.00-7.45(9H,m), 8.06(0.5H,s), 8.09(0.5H,s).

【0102】

#### 実施例 74

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.59 - 1.67 (2 H, m), 1.96 - 2.06 (1 H, m), 2.04 (6 H, s), 2.13 - 2.19 (1 H, m), 2.31 (2 H, t, J=6.3H), 2.47 (3 H, s), 3.28 - 3.44 (3 H, m), 3.53 - 3.62 (1 H, m), 3.95 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.18 (1 H, d, J=16.2Hz), 4.36 (1 H, d, J=16.2Hz), 4.55 (1 H, brs), 6.34 - 6.40 (2 H, m), 6.44 - 6.47 (1 H, m), 6.91 (1 H, dd, J=1.2Hz, 8.1Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.05 - 7.08 (1 H, m), 7.16 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.52 (1 H, brs), 8.12 (1 H, s).

【0101】

#### Working Example 73

##### (Production of compound 73 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.15 g ), N<sup>1</sup>-benzyl -N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-dimethyl ethane -1, 2- diamine (94 mg ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (5 ml ) solution of the(81 mg ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (0.10 g ).

It concentrated, twice it extracted with ethylacetate including thewater.

Gathering organic layer , you washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- benzyl -2- [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- it acquired [2 - (dimethylamino ) ethyl ] acetamide (compound 73 ) (120 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.98 - 2.16 (2 H, m), 2.23 (3 H, s), 2.26 (3 H, s), 2.40 - 3.32 (2 H, m), 2.46(1.5 H, s), 2.49 (1.5 H, s), 3.32 - 3.74 (4 H, m), 4.07 - 4.27 (2 H, m), 4.57 - 4.84 (4 H, m), 6.34 - 6.37 (2 H, m), 6.47 (1 H, d, J=8.4Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=1.0Hz, 2.2Hz, 8.0Hz), 7.00 - 7.45 (9 H, m), 8.06 (0.5 H, s), 8.09 (0.5 H, s).

【0102】

#### Working Example 74

## (化合物 74 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.13g)のピリジン溶液(5ml)に 0 deg C でアセチルクロリド(0.04ml)を滴下し、0 deg C で 1 時間攪拌した。

酢酸エチルを加え、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[8-(2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 74)(0.10g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.95-2.22(2H,m), 2.15(3H,s), 2.44(3H,s), 3.32-3.43(1H,m), 3.46-3.80(9H,m), 4.07(1H,d,J=7.2Hz), 4.22(1H,d,J=16.0Hz), 4.55(1H,brs), 4.75(1H,d,J=16.0Hz), 6.35-6.38(2H,m), 6.45-6.49(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.6Hz,8.4Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.09(1H,s).

## 【0103】

## 実施例 75

## (化合物 75 の製造)

[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(0.15g)、1-[(2E)-3-フェニルプロパ-2-エニル]ピペラジン(0.11g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(81mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.10g)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、水を加えて酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-((E)-3-フェニル-2-プロペニル)-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 75)(0.11g)をアモルファスとして得た。

## (Production of compound 74)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido in pyridine solution (5 ml ) of [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.13 g ) it dripped acetyl chloride (0.04 ml ) with 0 deg C, 1 hour agitated with 0 deg C.

Including ethylacetate , with water one time you washed with the twice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From basic , ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ) .

It concentrated, N- [8 - (2 - (4 -acetyl -1- piperazinyl ) - 2 -oxo ethyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N- it acquired [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 74 ) (0.10 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz ) ; δ 1.95 - 2.22 (2 H, m ) , 2.15 (3 H, s ) , 2.44 (3 H, s ) , 3.32 - 3.43 (1 H, m ) , 3.46 - 3.80 (9 H, m ) , 4.07 (1 H, d, J=7.2Hz ) , 4.22 (1 H, d, J=16.0Hz ) , 4.55 (1 H, brs ) , 4.75 (1 H, d, J=16.0Hz ) , 6.35 - 6.38 (2 H, m ) , 6.45 - 6.49 (1 H, m ) , 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.6Hz , 8.4Hz ) , 7.00 - 7.08 (2 H, m ) , 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ) , 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz ) , 8.09 (1 H, s ) .

## 【0103】

## Working Example 75

## (Production of compound 75 )

[5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (0.15 g ) , 1 - [ (2 E ) - 3 -phenyl professional per 2- enyl ] piperazine (0.11 g ) , 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of (81 mg ) , 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including the (3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (0.10 g ) .

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including the water.

Gathering organic layer , you washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ) .

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (4 - (E ) - 3 -phenyl -2- propenyl ) - 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 75 ) (0.11 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.96-2.06(1H,m), 2.12-2.20(1H,m), 2.44(3H,s), 2.48-2.59(4H,m), 3.20(2H,d,J=6.6Hz), 3.32-3.39(1H,m), 3.54-3.72(5H,m), 4.10(1H,d,J=7.2Hz), 4.18(1H,d,J=15.9Hz), 4.55(1H,brs), 4.75(1H,d,J=15.9Hz), 6.26(1H,dt,J<sub>d</sub>=15.6Hz,J<sub>t</sub>=6.6Hz), 6.35-6.37(2H,m), 6.45-6.48(1H,m), 6.55(1H,d,J=15.6Hz), 6.93-6.99(1H,m), 7.01-7.06(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.25-7.40(5H,m), 8.07(1H,s).

【0104】

実施例 76

(化合物 76 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキシ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.25g)のテトラヒドロフラン溶液(5ml)にトリエチルアミン(0.30ml)を加え、0 deg C でメタンスルホンクロリド(0.04ml)を滴下し、1 時間攪拌した。

水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、残さを酢酸エチルから再結晶して N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル)-2-オキシエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 76)(0.11g)を無色結晶として得た。

mp. 131-133 deg C

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); de 1.96 - 2.06 (1 H, m), 2.12 - 2.20 (1 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.48 - 2.59 (4 H, m), 3.20 (2 H, d, J=6.6Hz), 3.32 - 3.39 (1 H, m), 3.54 - 3.72 (5 H, m), 4.10 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.18 (1 H, d, J=15.9Hz), 4.55 (1 H, brs), 4.75 (1 H, d, J=15.9Hz), 6.26 (1 H, dt, J<sub>d</sub>=15.6Hz, J<sub>t</sub>=6.6Hz), 6.35 - 6.37 (2 H, m), 6.45 - 6.48 (1 H, m), 6.55 (1 H, d, J=15.6Hz), 6.93 - 6.99 (1 H, m), 7.01 - 7.06 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz) 7.25 - 7.40 (5 H, m), 8.07 (1 H, s).

【0104】

Working Example 76

(Production of compound 76)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-oxo-2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it dripped methane sulfonyl chloride (0.04 ml) to tetrahydrofuran solution (5 ml) of [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine trihydrochloride (0.25 g) with 0 deg C including triethylamine (0.30 ml), 1 hour agitated.

Including water, thrice it extracted with ethylacetate.

Gathering organic layer, you washed with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate:ethanol=10:1).

It concentrated, recrystallization did residue from ethylacetate and N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-(4-(methyl sulfonyl)-1-piperazinyl)-2-oxo ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 76) (0.11 g) as colorless crystal.

mp.131-133deg C

| 元素分析値                     | C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>6</sub> SO <sub>4</sub> Cl |   | ・0.25H <sub>2</sub> Oとして      |       |    |    |         |
|---------------------------|---|---|-------------------------------|-------|----|----|---------|
| elemental analysis values | C <sub>27</sub> H <sub>31</sub> N <sub>6</sub> SO <sub>4</sub> Cl |   | * 0.25 H <sub>2</sub> O doing |       |    |    |         |
| Calcd.                    | C, 56.34;   |   | H,                            | 5.52; | N, | 14 | .60.    |
| Calcd.                    | C,56.34;  |   | H,                            | 5.52; | N, | 14 | .60.    |
| Found                     | C, 56.28  | ; | H,                            | 5.46  | ;  | N, | 14 .38. |
| Found                     | C,56.28   | ; | H,                            | 5.46  | ;  | N, | 14 .38. |

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.90-2.26(2H,m), 2.44(3H,s), 2.82(3H,s), 3.16-3.46(5H,m), 3.54-3.86(5H,m), 4.03(1H,d,J=7.6Hz), 4.23(1H,d,J=1

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); de 1.90 - 2.26 (2 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.82 (3 H, s), 3.16 - 3.46 (5 H, m), 3.54 - 3.86 (5 H, m), 4.03 (1 H, d, J=7.6Hz), 4.23

6.0Hz), 4.55(1H,brs), 4.73(1H,d,J=16.0Hz), 6.35-6.39(2H,m), 6.45-6.49(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.0Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.09(1H,s).

## 【0105】

## 実施例 77

## (化合物 77 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.20g)と炭酸カリウム(0.19g)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に 1-(クロロアセチル)ピロリジン(54mg)を加え、室温で 2 時間 30 分撹拌した。

触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で 12 時間撹拌した。

濃縮し、酢酸エチルを加え、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-(2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル)-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 77)(0.15g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.83-2.05(5H,m), 2.10-2.28(1H,m), 2.45(3H,s), 2.54-2.72(4H,m), 3.18(2H,s), 3.30-3.52(5H,m), 3.54-3.74(5H,m), 4.12(1H,d,J=7.0Hz), 4.18(1H,d,J=16.0Hz), 4.54(1H,brs), 4.76(1H,d,J=16.0Hz), 6.34-6.37(2H,m), 6.45-6.49(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz,2.2Hz,8.2Hz), 7.00-7.07(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.07(1H,s).

## 【0106】

## 実施例 78

## (化合物 78 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.20g)と炭酸カリウム(0.19g)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に 2-クロロアセトアミド(34mg)を加え、室温で 1 時間 30 分撹拌した。

触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、室温で 12 時間撹拌した。

(1 H, d, J=16.0Hz), 4.55 (1 H, brs), 4.73 (1 H, d, J=16.0Hz), 6.35 - 6.39 (2 H, m), 6.45 - 6.49 (1 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.0Hz), 7.00 - 7.08 (2 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.09 (1 H, s).

## 【0105】

## Working Example 77

## (Production of compound 77)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.20 g) within N, N- dimethylformamide (5 ml) solution of potassium carbonate (0.19 g) equivalent of 2 hours 30 itagitated with room temperature 1 - including (chloroacetyl) pyrrolidine (54 mg).

Including sodium iodide of catalyst amount, 12 hours it agitated with room temperature.

It concentrated, with water one time it washed with twice, saturated saline including ethylacetate, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuomatogurafii] (basic, ethylacetate :ethanol =10:1).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (4 - (2 -oxo -2- (1 -pyrrolidinyl) ethyl) - 1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 77) (0.15 g) as amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.83 - 2.05 (5 H, m), 2.10 - 2.28 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.54 - 2.72 (4 H, m), 3.18 (2 H, s), 3.30 - 3.52 (5 H, m), 3.54 - 3.74 (5 H, m), 4.12 (1 H, d, J=7.0Hz), 4.18 (1 H, d, J=16.0Hz), 4.54 (1 H, brs), 4.76 (1 H, d, J=16.0Hz), 6.34 - 6.37 (2 H, m), 6.45 - 6.49 (1 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.2Hz), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.07 (1 H, s).

## 【0106】

## Working Example 78

## (Production of compound 78)

N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.20 g) within N, N- dimethylformamide (5 ml) solution of potassium carbonate (0.19 g) equivalent of 1 hour 30 itagitated with room temperature 2 -chloro acetamide including (34 mg).

Including sodium iodide of catalyst amount, 12 hours it

間撹拌した。

60 deg C で 8 時間撹拌した。

濃縮し、酢酸エチルを加え、水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、2-[4-((5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル)-1-ピペラジニル]アセトアミド(化合物 78)(0.12g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.94-2.08(1H,m), 2.12-2.24(1H,m), 2.44(3H,s), 2.50-2.68(4H,m), 3.08(2H,s), 3.32-3.40(1H,m), 3.58-3.70(5H,m), 4.10(1H,d,J=7.5Hz), 4.19(1H,d,J=15.9Hz), 4.56(1H,brs), 4.75(1H,d,J=15.9Hz), 5.54(1H,brs), 6.35-6.37(2H,m), 6.45-6.49(1H,m), 6.89-6.93(2H,m), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.04-7.07(1H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.08(1H,s).

[0107]

実施例 79

(化合物 79 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキシ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.20g)と炭酸カリウム(0.19g)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に 4-(クロロアセチル)モルホリン(59mg)とヨウ化ナトリウム(49mg)を加え、室温で 12 時間撹拌した。

濃縮し、酢酸エチルを加え、水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-(2-(4-モルホリニル)-2-オキシエチル)-1-ピペラジニル)-2-オキシエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 79)(0.14g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.96-2.00(1H,m), 2.13-2.19(1H,m), 2.44(3H,s), 2.50-2.68(4H,m), 3.24(2H,s), 3.33-3.39(1H,m), 3.52-3.78(13H,m), 4.08-4.20(1H,m), 4.19(1H,d,J=15.9Hz), 4.56(1H,brs), 4.74(1H,d,J=15.9Hz), 6.32-6.40(2H,m), 6.47(1H,d,J=9.0Hz), 6.89-6.93(1H,m), 7.01

agitated with room temperature .

8-hour it agitated with 60 deg C.

It concentrated, with water one time it washed with thrice , saturated saline including ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, 2 - it acquired [4 - (5 - (3 - (3-chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ) -1- piperaziny ] acetamide (compound 78 ) (0.12 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.94 - 2.08 (1 H, m ), 2.12 - 2.24 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.50 - 2.68 (4 H, m ), 3.08 (2 H, s ), 3.32 - 3.40 (1 H, m ), 3.58 - 3.70 (5 H, m ), 4.10 (1 H, d, J=7.5Hz ), 4.19 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.56 (1 H, brs ), 4.75 (1 H, d, J=15.9Hz ), 5.54 (1 H, brs ), 6.35 - 6.37 (2 H, m ), 6.45 - 6.49 (1 H, m ), 6.89 - 6.93 (2 H, m ), 7.01 (1 H, t, J=1.8Hz ), 7.04 - 7.07 (1 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ) 8.08 (1 H, s ).

[0107]

Working Example 79

(Production of compound 79 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperaziny ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.20 g ) within N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of potassium carbonate (0.19 g ) 12 hours it agitated with the room temperature 4 - (chloroacetyl ) morpholine (59 mg ) with including sodium iodide (49 mg ).

It concentrated, with water one time it washed with twice , saturated saline including ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (4 - (2 - (4 -morpholinyl ) - 2 -oxo ethyl ) - 1 -piperaziny ) - 2 -oxo ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 79 ) (0.14 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.96 - 2.00 (1 H, m ), 2.13 - 2.19 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.50 - 2.68 (4 H, m ), 3.24 (2 H, s ), 3.33 - 3.39 (1 H, m ), 3.52 - 3.78 (13 H, m ), 4.08 - 4.20 (1 H, m ), 4.19 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.56 (1 H, brs ), 4.74 (1 H, d, J=15.9Hz ), 6.32 - 6.40 (2 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=9.0Hz ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ),

-7.06(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.7Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.07(1H,s).

## 【0108】

## 実施例 80

(化合物 80 の製造)

クロロ(メチルチオ)メタン(53mg)と炭酸カリウム(0.19g)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.30g)を加えて室温で 1 時間攪拌した。

炭酸カリウム(0.14g)を加え、1 時間攪拌した。

ヨウ化ナトリウム(75mg)を加え、室温で 4 時間攪拌した。

クロロ(メチルチオ)メタン(48mg)を加え、室温で 16 時間攪拌した。

酢酸エチルを加え、水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(4-(メチルスルファニル)メチル)-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 80)(0.10 g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.92-2.28(2H,m), 2.18(3H,s), 2.58(3H,s), 2.61-2.70(4H,m), 3.30-3.44(1H,m), 3.45-3.76(5H,m), 3.92(2H,s), 4.02-4.15(1H,m), 4.19(1H,d,J=16.2Hz), 4.56(1H,br s), 4.76(1H,d,J=16.2Hz), 6.35-6.37(2H,m), 6.47(1H,d,J=9.2Hz), 6.87-6.94(1H,m), 7.00-7.07(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.07(1H,s).

## 【0109】

## 実施例 81

(化合物 81 の製造)

4-(クロロメチル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(53mg)と炭酸カリウム(0.23g)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.20g)とヨウ化ナトリウム(49mg)を加え、室温で 2 時間 30 分攪拌した。

7.01 - 7.06 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.7Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz), 8.07 (1 H, s).

## 【0108】

## Working Example 80

(Production of compound 80)

chloro (methylthio) methane (53 mg) with in N, N-dimethylformamide (5 ml) solution of potassium carbonate (0.19 g) 1 hour it agitated with room temperature N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7and 8 -tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.30 g).

Including potassium carbonate (0.14 g), 1 hour it agitated.

Including sodium iodide (75 mg), 4 hours it agitated with room temperature.

Including chloro (methylthio) methane (48 mg), 16 hours it agitated with room temperature.

Including ethylacetate, with water one time you washed with the thrice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic, ethylacetate).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (4 - (methyl sulfanyl) methyl) - 1 -piperazinyl] - 2- oxo ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 80) (0.10 g) as amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.92 - 2.28 (2 H, m), 2.18 (3 H, s), 2.58 (3 H, s), 2.61 - 2.70 (4 H, m), 3.30 - 3.44 (1 H, m), 3.45 - 3.76 (5 H, m), 3.92 (2 H, s), 4.02 - 4.15 (1 H, m), 4.19 (1 H, d, J=16.2Hz), 4.56 (1 H, brs), 4.76 (1 H, d, J=16.2Hz), 6.35 - 6.37 (2 H, m), 6.47 (1 H, d, J=9.2Hz), 6.87 - 6.94 (1 H, m), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz), 8.07 (1 H, s).

## 【0109】

## Working Example 81

(Production of compound 81)

4 - (chloromethyl) - 3 and 5 -dimethyl isoxazole (53 mg) with in N, N- dimethylformamide (5 ml) solution of potassium carbonate (0.23 g) equivalent of 2 hours 30 it agitated with room temperature N- [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] - 2-methyl -8- [2 -oxo -2- (1 -piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.20 g) with including the sodium iodide (49 mg).

濃縮し、酢酸エチルを加え、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-(4-((3,5-ジメチル-4-イソオキサゾリル)メチル)-1-ピペラジニル)-2-オキソエチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 81)(0.13g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.94-2.05(1H, m), 2.10-2.20(1H, m), 2.26(3H, s), 2.34(3H, s), 2.38-2.48(4H, m), 2.44(3H, s), 3.26(2H, s), 3.31-3.38(1H, m), 3.50-3.68(5H, m), 4.07(1H, d, J=6.9Hz), 4.18(1H, d, J=15.9Hz), 4.55(1H, brs), 4.73(1H, d, J=15.9Hz), 6.35-6.37(2H, m), 6.47(1H, d, J=7.8Hz), 6.89-6.93(1H, m), 7.01(1H, t, J=2.4Hz), 7.04-7.07(1H, m), 7.15(1H, t, J=8.7Hz), 7.24(1H, t, J=8.4Hz), 8.08(1H, s).

【0110】

#### 実施例 82

(化合物 82 の製造)

N,N-ジメチルアクリルアミド(0.10g)とトリエチルアミン(0.35ml)のエタノール(5ml)溶液に N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.30g)を加え、室温で3時間撹拌した。

19 時間加熱還流した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、3-[4-((5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)アセチル)-1-ピペラジニル]-N,N-ジメチルプロパンアミド(化合物 82)(0.22g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 1.94-2.06(1H, m), 2.12-2.23(1H, m), 2.44(3H, s), 2.47-2.59(6H, m), 2.78(2H, t, J=7.8Hz), 2.96(3H, s), 3.03(3H, s), 3.31-3.38(1H, m), 3.52-3.70(5H, m), 4.12(1H, d, J=7.2Hz), 4.18(1H, d, J=16.5Hz), 4.52-4.60(1H, m), 4.75(1H, d, J=16.5Hz), 6.34-6.37(2H, m), 6.45-

It concentrated, with water one time it washed with thrice , saturated saline including ethylacetate , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [2 - (4 - (3 and 5 -dimethyl -4- isooxazolyl ) methyl ) - 1 -piperazinyl ) -2- oxo ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 81 ) (0.13 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.94 - 2.05 (1 H, m ), 2.10 - 2.20 (1 H, m ), 2.26 (3 H, s ), 2.34 (3 H, s ), 2.38 -2.48 (4 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.26 (2 H, s ), 3.31 - 3.38 (1 H, m ), 3.50 - 3.68 (5 H, m ), 4.07 (1 H, d, J=6.9Hz), 4.18 (1 H, d, J=15.9Hz ), 4.55 (1 H, brs ), 4.73 (1 H, d, J=15.9Hz ), 6.35 - 6.37 (2 H, m ), 6.47 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.89 - 6.93 (1 H, m ), 7.01 (1 H, t, J=2.4Hz ), 7.04 - 7.07 (1 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.7Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.4Hz ) 8.08 (1 H, s ).

【0110】

#### Working Example 82

(Production of compound 82 )

N, N- dimethyl acrylamide (0.10 g ) with in ethanol (5 ml ) solution of triethylamine (0.35 ml ) 3 hours itagitated with room temperature N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2-oxo -2- (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido including [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.30 g ) .

19 hour heating and refluxing it did.

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, 3 - [4 - (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) acetyl ) -1- piperazinyl ] -N, N- dimethylpropane amide it acquired (compound 82 ) (0.22 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 1.94 - 2.06 (1 H, m ), 2.12 - 2.23 (1 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 2.47 - 2.59 (6 H, m ), 2.78 (2 H, t, J=7.8Hz ), 2.96 (3 H, s ), 3.03 (3 H, s ), 3.31 - 3.38 (1 H, m ), 3.52 - 3.70 (5 H, m ), 4.12 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.18 (1 H, d, J=16.5Hz ), 4.52 - 4.60 (1 H, m ), 4.75 (1 H, d, J=16.5Hz ), 6.34 - 6.37 (2 H, m ), 6.45-



6.49(1H,m), 6.89-6.92(1H,m), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.03-7.06(1H,m), 7.15(1H,t,J=8.7Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.07(1H,s).

【0111】

#### 実施例 83

(化合物 83 の製造)

ボランのテトラヒドロフラン溶液(1.02M、22ml)に 0 deg C で 2-[5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-メチルアセトアミド(0.90g)を加え、2 時間加熱還流した。

0 deg C で濃塩酸(3.7ml)を加え、70 deg C で 40 分撹拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、ヘキサン:酢酸エチル=1:2 からエタノール:酢酸エチル=1:10)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(メチルアミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 83) (0.47g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.82-2.18(2H,m), 2.458(3H,s), 2.463(3H,s), 2.84(2H,t,J=6.2Hz), 3.32-3.40(1H,m), 3.47-3.74(2H,m), 3.84-3.98(1H,m), 4.07-4.17(1H,m), 4.49(1H,brs), 6.34-6.38(2H,m), 6.43-6.47(1H,m), 6.91(1H,ddd,J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.0Hz), 6.70-7.08(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.02(1H,s).

【0112】

#### 実施例 84

(化合物 84 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(メチルアミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.20g)、ヨウ化ナトリウム(70mg)、炭酸カリウム(78mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に 2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(0.06ml)を加え、室温で 12 時間撹拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネ

- 6.49 (1 H, m ), 6.89- 6.92 (1 H, m ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.03 - 7.06 (1 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.7Hz ) 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.07 (1 H, s ).

【0111】

#### Working Example 83

(Production of compound 83 )

In tetrahydrofuran solution (1.02 M, 22ml ) of borane 2 hours heating and refluxing it did with 0 deg C 2 - [5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- methyl acetamide including (0.90 g ).

With 0 deg C 40 minutes it agitated with 70 deg C including concentrated hydrochloric acid (3.7 ml ).

It neutralized with saturated sodium bicarbonate \* water, thrice extracted with the ethylacetate .

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuomatogurafii ] (From basic , hexane :ethylacetate =1:2 ethanol :ethylacetate =1:10 ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (methylamino ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 83 ) (0.47 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.82 - 2.18 (2 H, m ), 2.458 (3 H, s ), 2.463 (3 H, s ), 2.84 (2 H, t, J=6.2Hz ), 3.32 - 3.40 (1 H, m ), 3.47 - 3.74 (2 H, m ), 3.84 - 3.98 (1 H, m ), 4.07 - 4.17 (1 H, m ), 4.49 (1 H, brs ), 6.34 - 6.38 (2 H, m ), 6.43 - 6.47 (1 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz , 2.2Hz , 8.0Hz ), 6.70 - 7.08 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.02 (1 H, s ).

【0112】

#### Working Example 84

(Production of compound 84 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (methylamino ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.20 g ), the sodium iodide (70 mg ), in N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of potassium carbonate (78 mg ) 12 hours it agitated with room temperature 2 -chloro -N, N- dimethylacetamide including (0.06 ml ).

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including the water.

You gathered organic layer , washed with saturated saline ,

シウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、2-[(2-(5-(3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ)-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)エチル)(メチル)アミノ]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 84)(76mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.80-1.94(1H,m), 2.08-2.18(1H,m), 2.42(3H,s), 2.46(3H,s), 2.73(2H,t,J=6.0Hz), 2.86(3H,s), 2.97(3H,s), 3.26-3.33(3H,m), 3.44-3.53(1H,m), 3.66-3.74(1H,m), 4.10-4.19(1H,m), 4.44-4.60(2H,m), 6.33-6.38(2H,m), 6.47-6.50(1H,m), 6.89-6.92(2H,m), 7.00(1H,t,J=2.1Hz), 7.03-7.06(1H,m), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 7.23(1H,t,J=8.1Hz), 8.00(1H,s).

[0113]

実施例 85

(化合物 85 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(メチルアミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.20g)、ヨウ化ナトリウム(70mg)、炭酸カリウム(78mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に 1-(クロロアセチル)ピロリジン(76mg)を加え、室温で 12 時間撹拌した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(メチル(2-オキシ-2-(1-ピロリジニル)エチル)アミノ)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 85)(152mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 1.73-1.94(5H,m), 2.08-2.19(1H,m), 2.42(3H,s), 2.44(3H,s), 2.64-2.77(2H,m), 3.13(1H,d,J=14.7Hz), 3.22(1H,d,J=14.7Hz), 3.22-3.48(6H,m), 3.67-3.76(1H,m), 4.11-4.21(1H,m), 4.44-4.52(1H,m), 4.56-4.64(1H,m), 6.32-6.36(1H,m), 6.41(1H,t,J=2.4Hz), 6.50-6.52(1H,m), 6.90(1H,dd,J=2.4Hz,8.4Hz), 7.01-7.04(2H,m), 7.15(1H,t,J=8.1Hz), 7.23(1H,t,J=8.4Hz), 8.00(1H,s).

[0114]

dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic , ethylacetate :ethanol =10:1 ).

It concentrated, 2 - [ (2 - (5 - (3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ) - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) ethyl ) (methyl ) amino ] -N, N- dimethylacetamide it acquired (compound 84 ) (76 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.80 - 1.94 (1 H, m ), 2.08 - 2.18 (1 H, m ), 2.42 (3 H, s ), 2.46 (3 H, s ), 2.73(2 H, t, J=6.0Hz ), 2.86 (3 H, s ), 2.97 (3 H, s ), 3.26 - 3.33 (3 H, m ), 3.44 - 3.53 (1 H, m ), 3.66 - 3.74 (1 H, m ), 4.10 - 4.19 (1 H, m ), 4.44 - 4.60 (2 H, m ), 6.33 - 6.38 (2 H, m ), 6.47 - 6.50 (1 H, m ), 6.89 - 6.92 (2 H, m ), 7.00 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.03 - 7.06 (1 H, m ), 7.14 (1 H, t, J=8.1Hz ) 7.23 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.00 (1 H, s ).

[0113]

Working Example 85

(Production of compound 85 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (methylamino ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.20 g ), the sodium iodide (70 mg ), in N, N- dimethylformamide (5 ml ) solution of potassium carbonate (78 mg ) 12 hours it agitatedwith room temperature 1 - including (chloroacetyl ) pyrrolidine (76 mg ).

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

You gathered organic layer , washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (methyl (2 -oxo -2- (1 -pyrrolidinyl ) ethyl ) amino ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 85 ) (152 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz );de 1.73 - 1.94 (5 H, m ), 2.08 - 2.19 (1 H, m ), 2.42 (3 H, s ), 2.44 (3 H, s ), 2.64 - 2.77 (2 H, m ), 3.13 (1 H, d, J=14.7Hz ), 3.22 (1 H, d, J=14.7Hz ), 3.22 - 3.48 (6 H, m ), 3.67 - 3.76 (1 H, m ), 4.11 - 4.21(1 H, m ), 4.44 - 4.52 (1 H, m ), 4.56 - 4.64 (1 H, m ), 6.32 - 6.36 (1 H, m ), 6.41 (1 H, t, J=2.4Hz ), 6.50 - 6.52 (1 H, m ), 6.90 (1 H, dd, J=2.4Hz , 8.4Hz ), 7.01 - 7.04 (2 H, m ), 7.15 (1 H, t, J=8.1Hz ) 7.23 (1 H, t, J=8.4Hz ), 8.00 (1 H, s ).

[0114]

## 実施例 86

## (化合物 86 の製造)

1-アクリロイルピロリジン(0.13g)とトリエチルアミン(0.35ml)のエタノール(5ml)溶液にN-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.30g)を加え、22 時間加熱還流した。

濃縮し、水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。

有機層を集め、飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-(3-オキソ-3-(1-ピロリジニル)プロピル)-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 86)(0.22g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.79-2.24(6H, m), 2.40-2.64(6H, m), 2.44(3H, s), 2.80(2H, t, J=7.0Hz), 3.28-3.74(10H, m), 4.05(1H, d, J=6.2Hz), 4.19(1H, d, J=16.2Hz), 4.54(1H, brs), 4.73(1H, d, J=16.2Hz), 6.32-6.40(2H, m), 6.44-6.48(1H, m), 6.90(1H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.4Hz), 7.00-7.08(2H, m), 7.15(1H, t, J=8.4Hz), 7.24(1H, t, J=7.6Hz), 8.07(1H, s).

[0115]

## 実施例 87

## (化合物 87 の製造)

1-(4-クロロブタノイル)ピロリジン(0.17g)の N,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に炭酸カリウム(0.46g)、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン三塩酸塩(0.40g)、ヨウ化ナトリウム(0.10g)を加え、60 deg C で 3 日間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルを加え、水で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=20:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-オキソ-2-(4-(4-オキソ-4-(1-ピロリジニル)プロピル)-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 87)を得た。

## Working Example 86

## (Production of compound 86)

1-acryloyl pyrrolidine (0.13 g) with 22 hour heating and refluxing it made ethanol (5 ml) solution of triethylamine (0.35 ml) N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-oxo-2-(1-piperazinyl) ethyl]-5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido including [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.30 g).

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including the water.

You gathered organic layer, washed with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (From basic, ethylacetate ethylacetate:ethanol=10:1).

It concentrated, N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-oxo-2-(4-(3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl) propyl)-1-piperazinyl) ethyl]-5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (compound 86) (0.22 g) as amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.79 - 2.24 (6 H, m), 2.40 - 2.64 (6 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.80 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.28 - 3.74 (10 H, m), 4.05 (1 H, d, J=6.2Hz), 4.19 (1 H, d, J=16.2Hz), 4.54 (1 H, brs), 4.73 (1 H, d, J=16.2Hz), 6.32 - 6.40 (2 H, m), 6.44 - 6.48 (1 H, m), 6.90 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.4Hz), 7.00 - 7.08 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.6Hz), 8.07 (1 H, s).

[0115]

## Working Example 87

## (Production of compound 87)

1-In N, N-dimethylformamide (5 ml) solution of (4-chlorobutanoyl) pyrrolidine (0.17 g) 3-day period it agitated with 60 deg C potassium carbonate (0.46 g), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-oxo-2-(1-piperazinyl) ethyl]-5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine trihydrochloride (0.40 g), including sodium iodide (0.10 g).

It concentrated, with water one time it washed with thrice, saturated saline including ethylacetate, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (From basic, ethylacetate ethylacetate:ethanol=20:1).

It concentrated, N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-oxo-2-(4-(4-oxo-4-(1-pyrrolidinyl) propyl)-1-piperazinyl) ethyl]-5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (compound 87) as amorphous.

ル)ブチル)-1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 87)(0.11g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 1.76-2.24(8H, m), 2.31(2H, t, J=7.0Hz), 2.40-2.56(6H, m), 2.44(3H, s), 3.30-3.74(10H, m), 4.05-4.09(1H, m), 4.19(1H, d, J=15.6Hz), 4.56(1H, brs), 4.74(1H, d, J=15.6Hz), 6.35-6.38(2H, m), 6.44-6.48(1H, m), 6.91(1H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.2Hz), 7.00-7.11(2H, m), 7.15(1H, t, J=8.4Hz), 7.24(1H, t, J=8.0Hz), 8.07(1H, s).

#### [0116]

##### 実施例 88

(化合物 88 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、0.27g)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させた。

0 deg C で 2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.50g)を加え、0 deg C で 10 分、室温で 10 分撹拌した。

0 deg C で 2-(クロロメチル)-1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩(0.67g)を加え、徐々に室温に昇温し、12 時間撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を集め飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみ)に付した。

濃縮し、残さに 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.2g)を加え、トルエン(10ml)に溶かし、p-トルエンスルホン酸一水和物(33mg)を加え、20 時間加熱還流した。

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮して残さをメタノール(10ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(0.16g)、酢酸(0.14ml)を加え、室温で 45 分撹拌した。

butyl)-1-piperazinyl) ethyl]-5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 87) (0.11 g) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.76 - 2.24 (8 H, m), 2.31 (2 H, t, J=7.0Hz), 2.40 - 2.56 (6 H, m), 2.44 (3 H, s), 3.30 - 3.74 (10 H, m), 4.05 - 4.09 (1 H, m), 4.19 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.56 (1 H, brs), 4.74 (1 H, d, J=15.6Hz), 6.35 - 6.38 (2 H, m), 6.44 - 6.48 (1 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=1.2Hz, 2.2Hz, 8.2Hz), 7.00 - 7.11 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.07 (1 H, s).

#### [0116]

##### Working Example 88

(Production of compound 88)

You washed sodium hydride (oily, 60%, 0.27 g) with hexane, suspension did in the N, N- dimethylformamide (10 ml).

With 0 deg C with 0 deg C 10 min it agitated with 10 min, room temperature 2-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on including (0.50 g).

With 0 deg C temperature rise it did gradually in room temperature 2-(chloromethyl) -1-propyl -1H-imidazole acetate including (0.67 g), 12 hours agitated.

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate.

water layer twice was extracted with ethylacetate.

You gathered organic layer and washed with saturated saline, dried with the magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (Only basic, ethylacetate).

It concentrated, in residue it melted in toluene (10 ml) 3-including(3-chlorophenoxy) aniline (1.2 g), 20 hour heating and refluxing it did including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (33 mg).

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate.

You washed organic layer with saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (From ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1).

Concentrating, it melted residue in methanol (10 ml), 45 minutes it agitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (0.16 g), including acetic acid (0.14 ml).

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[(1-プロピル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 88)(0.48g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 200MHz) δ 0.88(3H, t, J=7.6Hz), 1.63-1.82(2H, m), 1.86-2.20(2H, m), 2.50(3H, s), 3.49-3.55(2H, m), 3.99(1H, brs), 3.99-4.07(2H, m), 4.50(1H, brs), 4.91(1H, d, J=15.0Hz), 5.06(1H, d, J=15.0Hz), 6.31-6.38(2H, m), 6.41-6.46(1H, m), 6.87-6.92(1H, m), 6.89(1H, d, J=1.4Hz), 6.97(1H, d, J=1.4Hz), 6.99-7.07(2H, m), 7.14(1H, t, J=8.2Hz), 7.23(1H, t, J=8.2Hz), 8.08(1H, s).

[0117]

実施例 89

(化合物 89 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、0.27g)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)に懸濁させた。

0 deg C で 2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(0.50g)を加え、0 deg C で 10 分、室温で 10 分撹拌した。

0 deg C で 4-(クロロメチル)-5-メチル-1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩(0.71g)を加え、1 時間撹拌した。

濃縮し、水と酢酸エチルを加えて分液した。

水層を酢酸エチルで2回抽出した。

有機層を集め飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチルのみ)に付した。

酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。

ろ液を濃縮し、残さに 3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(0.75g)を加え、トルエン(5ml)に溶かした。

p-トルエンスルホン酸一水和物(22mg)を加え、21 時間加熱還流した。

It concentrated, it extracted with ethylacetate including saturated sodium bicarbonate \*water.

With water one time you washed organic layer with twice, saturated saline, dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate :ethanol =10:1).

It concentrated, N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[(1-propyl-1H-imidazole-2-yl) methyl]-5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 88) (0.48 g) as amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); de 0.88 (3 H, t, J=7.6Hz), 1.63 - 1.82 (2 H, m), 1.86 - 2.20 (2 H, m), 2.50 (3 H, s), 3.49 - 3.55 (2 H, m), 3.99 (1 H, brs), 3.99 - 4.07 (2 H, m), 4.50 (1 H, brs), 4.91 (1 H, d, J=15.0Hz), 5.06 (1 H, d, J=15.0Hz), 6.31 - 6.38 (2 H, m), 6.41 - 6.46 (1 H, m), 6.87 - 6.92 (1 H, m), 6.89 (1 H, d, J=1.4Hz), 6.97 (1 H, d, J=1.4Hz), 6.99 - 7.07 (2 H, m), 7.14 (1 H, t, J=8.2Hz), 7.23 (1 H, t, J=8.2Hz), 8.08 (1 H, s).

[0117]

Working Example 89

(Production of compound 89)

You washed sodium hydride (oily, 60%, 0.27g) with hexane, suspension did in the N, N-dimethylformamide (10 ml).

With 0 deg C with 0 deg C 10 min it agitated with 10 min, room temperature 2-methyl-7, 8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5 (6 H)-on including (0.50 g).

1 hour it agitated with 0 deg C 4-(chloromethyl)-5-methyl-1-propyl-1H-imidazole acetate including (0.71 g).

It concentrated, separating it did including water and ethylacetate.

water layer twice was extracted with ethylacetate.

You gathered organic layer and washed with saturated saline, dried with the magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii] (Only basic, ethylacetate).

Including ethylacetate, insoluble matter was filtered.

It concentrated filtrate, in residue it melted in toluene (5 ml) 3-including (3-chlorophenoxy) aniline (0.75 g).

Including p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (22 mg), 21 hour heating and refluxing it did.

飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチルから酢酸エチル:エタノール=10:1)に付した。

濃縮して残さをメタノール(5ml)にとかし、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(70mg)、酢酸(0.06ml)を加え、室温で1時間攪拌した。

濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付した。

濃縮し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[(5-メチル-1-プロピル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 89)(0.27g)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>, 300MHz) δ 0.94(3H, t, J=7.2Hz), 1.68-1.80(2H, m), 1.85-1.96(1H, m), 1.99-2.10(1H, m), 2.31(3H, s), 2.49(3H, s), 3.57-3.61(2H, m), 3.76(2H, t, J=7.5Hz), 3.90(1H, d, J=7.2Hz), 4.44-4.50(1H, m), 4.72(1H, d, J=15.0Hz), 4.78(1H, d, J=15.0Hz), 6.30-6.36(2H, m), 6.40-6.44(1H, m), 6.88-6.91(1H, m), 7.00(1H, t, J=1.8Hz), 7.03-7.06(1H, m), 7.13(1H, t, J=8.1Hz), 7.23(1H, t, J=8.1Hz), 7.34(1H, s), 8.00(1H, s).

[0118]

#### 実施例 90

(化合物 90 の製造)

3-フェノキシ安息香酸(0.20g)、2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(0.14g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(0.14g)の N,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.18g)を加え、室温で12時間攪拌した。

濃縮し、水を加えて酢酸エチルで3回抽出した。

有機層を集めて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付し、濃縮した。

Including saturated sodium bicarbonate \* water, it extracted with ethylacetate .

You washed organic layer with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (From ethylacetate ethylacetate :ethanol =10:1 ).

Concentrating, it melted residue in methanol (5 ml ), 1 hour itagitated with room temperature sodium cyanoborohydride thorium (70 mg ), including acetic acid (0.06 ml ).

It concentrated, it extracted with ethylacetate including saturated sodium bicarbonate \*water.

With water one time you washed organic layer with twice , saturated saline , driedwith magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ).

It concentrated, N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ (5 -methyl -1- propyl -1H-imidazole -4- yl ) methyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido itacquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 89 ) (0.27 g ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 0.94 (3 H, t, J=7.2Hz ), 1.68 - 1.80 (2 H, m ), 1.85 - 1.96 (1 H, m ), 1.99 - 2.10 (1 H, m ), 2.31 (3 H, s ), 2.49 (3 H, s ), 3.57 - 3.61 (2 H, m ), 3.76 (2 H, t, J=7.5Hz ), 3.90 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.44 - 4.50 (1 H, m ), 4.72 (1 H, d, J=15.0Hz ), 4.78 (1 H, d, J=15.0Hz ), 6.30 - 6.36 (2 H, m ), 6.40 - 6.44 (1 H, m ), 6.88 - 6.91 (1 H, m ), 7.00 (1 H, t, J=1.8Hz ), 7.03 - 7.06 (1 H, m ), 7.13 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.23 (1 H, t, J=8.1Hz ) 7.34 (1 H, s ), 8.00 (1 H, s ).

[0118]

#### Working Example 90

(Production of compound 90 )

3-phenoxy benzoic acid (0.20 g ), 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (0.14 g ), 1 -hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (10 ml ) solution of (0.14 g ), 12 hours it agitated with room temperature 1 -ethyl -3- including the(3 -dimethylaminopropyl ) carbodiimide acetate (0.18 g ).

It concentrated, thrice it extracted with ethylacetate including thewater.

Gathering organic layer , you washed with saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatogurafii ] (basic , ethylacetate ), concentrated.

残さを酢酸エチルで洗って N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-3-フェノキシベンズアミド(化合物 90)(0.19g)を無色結晶として得た。

mp.235-237 deg C

Washing residue with ethylacetate , N- (2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) - 3 - it acquired the[fenokishibenzuamido ] (compound 90 ) (0.19 g ) as colorless crystal .

mp.235-237deg C

|                           |   |            |    |          |  |
|---------------------------|---|------------|----|----------|--|
| 元素分析値                     | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ・0.1H <sub>2</sub> Oとして     |            |    |          |  |
| elemental analysis values | C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> ・0.1 H <sub>2</sub> O doing |            |    |          |  |
| Calcd.                    | C, 69. 63 ;   | H, 5. 62 ; | N, | 15. 47 . |  |
| Calcd.                    | C,69.63;  | H,5.62;    | N, | 15.47 .  |  |
| Found                     | C, 69. 45 ;   | H, 5. 44   | N, | 15. 32 . |  |
| Found                     | C,69.45 ;   | H,5.44     | N, | 15.32 .  |  |

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,300MHz) δ 2.00-2.24(2H,m), 2.45(3H,s), 3.38-3.58(2H,m), 5.24-5.30(1H,m), 5.44(1H,brs), 6.34(1H,d,J=6.9Hz), 7.00-7.03(2H,m), 7.11-7.16(2H,m), 7.33-7.50(5H,m), 8.07(1H,s).

【0119】

実施例 91

(化合物 91 の製造)

水素化ナトリウム(油性、60%、31mg)をヘキサンで洗い、N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)に懸濁させた。

エチル [2-メチル-5-((3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(0.31g)を加え、室温で45分攪拌した。

ヨードメタン(0.11g)の N,N-ジメチルホルムアミド(2ml)溶液を加え、室温で3日間攪拌した。

濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で3回、飽和食塩水で1回洗い、硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル)に付し、さらにシリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチル)に付した。

濃縮してエチル [2-メチル-5-(メチル(3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセテート(化合物 91)(82mg)を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 300MHz); δ 2.00 - 2.24 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.38 - 3.58 (2 H, m ), 5.24 - 5.30 (1 H, m ), 5.44 (1 H, brs ), 6.34 (1 H, d, J=6.9Hz ), 7.00 - 7.03 (2 H, m ), 7.11 - 7.16 (2 H, m ), 7.33 - 7.50 (5 H, m ), 8.07 (1 H, s ).

【0119】

Working Example 91

(Production of compound 91 )

You washed sodium hydride (oily , 60%, 31 mg ) with hexane , suspension did in the N, N- dimethylformamide (3 ml ).

Including ethyl [2 -methyl -5- (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetate (0.31 g ), 45 minutes it agitated with the room temperature .

Including N, N- dimethylformamide (2 ml ) solution of iodomethane (0.11 g ), 3 -day period it agitated with room temperature .

It concentrated, diluted with ethylacetate , with water one time washed with thrice , saturated saline , dried with magnesium sulfate .

It attached on [shirikagerukuromatografii ] (basic , ethylacetate ), furthermore attached on [shirikagerukuromatografii ] (ethylacetate ) .

Concentrating, it acquired ethyl [2 -methyl -5- (methyl (3 -phenoxy benzoyl ) amino ) - 6 and 7 -dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetate (compound 91 ) (82 mg ) as oil .

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 1.23-1.32(3H,m), 1.8-2.4(4H,m), 2.46(3H,s), 2.76-2.87(3H,m), 3.2-3.8(2H,m), 4.07-4.26(3H,m), 4.40-4.47(1H,m), 4.97(0.5H,brs), 5.91(0.5H,brs), 7.01-7.08(4H,m), 7.15(2H,d,J=19.0Hz), 7.31-7.42(3H,m), 7.87(1H,s).

## 【0120】

## 実施例 92

## (化合物 92 の製造)

[2-メチル-5-(メチル(3-フェノキシベンゾイル)アミノ)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(60mg)、2-モルホリン-4-イルエタンアミン(27mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(32mg)の N,N-ジメチルホルムアミド(3ml)溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(40mg)を加え、室温で 12 時間攪拌した。

濃縮し、水を加えて酢酸エチルで 2 回抽出した後水層に食塩を加えて飽和とし、さらに酢酸エチルで 2 回抽出した。

有機層を集めて硫酸マグネシウムで乾燥した。

シリカゲルクロマトグラフィー(塩基性、酢酸エチル:エタノール=10:1)に付し、濃縮して N-メチル-N-[2-メチル-8-(2-((2-(4-モルホリニル)エチル)アミノ)-2-オキシエチル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-3-フェノキシベンズアミド(化合物 92)(52mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>,200MHz) δ 2.10-2.28(2H,m), 2.37-2.46(6H,m), 2.48(3H,s), 2.81(3H,brs), 3.31-3.40(2H,m), 3.42-3.74(6H,m), 4.10-4.43(2H,m), 4.95(0.5H,brs), 5.82(0.5H,brs), 6.69(1H,brs), 7.00-7.18(6H,m), 7.31-7.39(3H,m), 7.89(1H,s).

## 【0121】

## 実施例 93

## (化合物 93 の製造)

5-クロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン(50mg、0.28mmol)をエタノール(3.0ml)に溶解させ、アニリン(0.040ml)及び濃塩酸(0.045ml)を加えた。

混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 1.23 - 1.32 (3 H, m), 1.8 - 2.4 (4 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.76 - 2.87 (3 H, m), 3.2 - 3.8 (2 H, m), 4.07 - 4.26 (3 H, m), 4.40 - 4.47 (1 H, m), 4.97 (0.5 H, brs), 5.91 (0.5 H, brs), 7.01 - 7.08 (4 H, m), 7.15 (2 H, d, J=19.0Hz), 7.31 - 7.42 (3 H, m), 7.87 (1 H, s).

## 【0120】

## Working Example 92

## (Production of compound 92)

[2-methyl-5-(methyl (3-phenoxy benzoyl) amino) - 6 and 7-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (60 mg), 2-morpholine-4-yl ethane amine (27 mg), 1-hydroxybenzotriazole azole monohydrate to N, N-dimethylformamide (3 ml) solution of the (32 mg), 12 hours it agitated with room temperature 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide acetate (40 mg).

With ethylacetate twice after extracting, it made saturated in the water layer including salt, it concentrated, including water furthermore twice extracted with ethylacetate.

Gathering organic layer, it dried with magnesium sulfate.

It attached on [shirikagerukuromatogurafii] (basic, ethylacetate: ethanol = 10:1), concentrated and N-methyl-N-[2-methyl-8-(2-(2-(4-morpholinyl) ethyl) amino) - 2-oxo ethyl] -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl] - 3- itacquired [fenokishibenzuamido] (compound 92) (52 mg) as amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (CDCl<sub>3</sub>, 200MHz); δ 2.10 - 2.28 (2 H, m), 2.37 - 2.46 (6 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.81 (3 H, brs), 3.31 - 3.40 (2 H, m), 3.42 - 3.74 (6 H, m), 4.10 - 4.43 (2 H, m), 4.95 (0.5 H, brs), 5.82 (0.5 H, brs), 6.69 (1 H, brs), 7.00 - 7.18 (6 H, m), 7.31 - 7.39 (3 H, m), 7.89 (1 H, s).

## 【0121】

## Working Example 93

## (Production of compound 93)

5-chloro-2-methyl pyrido melting [2 and 3-d] pyrimidine (50 mg, 0.28mmol) in ethanol (3.0 ml), aniline (0.040 ml) and it added concentrated hydrochloric acid (0.045 ml).

mixture 2.5 hours was agitated with room temperature.

reaction mixture was neutralized with saturated sodium bicarbonate aqueous solution.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (50 ml) and was washed with saturated saline (30 ml), organic layer was dried with anhydrous magnesium



た。

溶媒を減圧下、留去し、析出した結晶を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで洗浄し、N-(2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アニリン(化合物 93)(60mg)を黄色固体として得た。

元素分析値  $C_{14}H_{12}N_4 \cdot 0.25H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{14}H_{12}N_4 \cdot 0.25H_2O$  doing

Calcd: C, 69.84; H, 5.23; N, 23.27.

Calcd: C, 69.84; H, 5.23; N, 23.27.

Found: C, 70.12; H, 5.18; N, 23.17.

Found: C, 70.12; H, 5.18; N, 23.17.

$^1H$ -NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.76(3H, s), 6.91(1H, d, J=5.4Hz), 7.24(1H, dt, J=7.0Hz), 7.39-7.52(4H, m), 8.63(1H, d, J=5.2Hz), 9.75(1H, s), 9.89(1H, s).

$^1H$ -nmr (200 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.76 (3 H, s), 6.91 (1 H, d, J=5.4Hz), 7.24 (1 H, dt, J=7.0Hz), 7.39 - 7.52 (4 H, m), 8.63 (1 H, d, J=5.2Hz), 9.75 (1 H, s), 9.89 (1 H, s).

【0122】

【0122】

実施例 94

Working Example 94

(化合物 94 の製造)

(Production of compound 94)

5-クロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン(144mg, 0.80mmol)をエタノール(8.0ml)に溶解させ、2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]アニリン(278mg)及び濃塩酸(0.135ml)を加えた。

5-chloro-2-methyl pyrido melting [2 and 3 -d] pyrimidine (144 mg, 0.80mmol) in ethanol (8.0 ml), 2 - [ (4-methoxyphenyl) sulfanyl ] aniline (278 mg) and it added concentrated hydrochloric acid (0.135 ml).

混合物を3時間加熱還流した。

mixture 3 hours heating and refluxing was done.

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中で中和した。

reaction mixture was neutralized with saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

酢酸エチル(150ml)を加えた。

ethylacetate (150 ml) was added.

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

mixture water (50 ml) and was washed with saturated saline (30 ml), organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[2-[(4-メトキシフェニル)スルファニル]フェニル]-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 94)(45mg)を淡黄色固体として得た。

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukurotomatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:1 \*ethylacetate :ethanol =20:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11, N-[2 - [ (4-methoxyphenyl) sulfanyl ] phenyl ] - 2-methyl pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 94) (45 mg) as pale yellow solid .

元素分析値  $C_{21}H_{18}N_4OS$  として

elemental analysis values

$C_{21}H_{18}N_4OS$  doing

Calcd: C, 67.36; H, 4.85; N, 14.96.

Calcd: C, 67.36; H, 4.85; N, 14.96.

Found: C, 67.04; H, 4.83; N, 14.72.

Found: C, 67.04; H, 4.83; N, 14.72.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.89(3H, s), 3.75(3H, s), 6.76-6.82(3H, m), 7.14-7.44(6H, m), 7.69(1H, br), 8.72(1H, br), 9.42(1H, s).

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.89 (3 H, s), 3.75 (3 H, s), 6.76 - 6.82 (3 H, m), 7.14 - 7.44 (6 H, m), 7.69 (1 H, br), 8.72 (1 H, br), 9.42 (1 H, s).

【0123】

【0123】

## 実施例 95

## (化合物 95 の製造)

5-クロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン(313mg, 1.74mmol)をエタノール(20ml)に溶解させ、2-(フェニルスルファニル)アニリン(1.75g)及び 4 規定塩酸-酢酸エチル(0.87ml)を加えた。

混合物を 60 deg C で 30 分間撹拌した。

反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。

酢酸エチル(150ml)を加えた。

混合物を水(40ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 95)(188mg)をアモルファスとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.91(3H,s), 7.04(1H,d,J=5.4Hz), 7.15-7.24(6H,m), 7.45-7.51(2H,m), 7.58(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 7.67(1H,dd,J=7.8,1.5Hz), 8.78(1H,d,J=5.7Hz), 9.12(1H,s).]

[0124]

## 実施例 96

## (化合物 96 の製造)

2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(185mg, 0.54mmol)を酢酸エチル(11ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(0.30ml)を加えた。混合物を室温で 12 時間撹拌した。反応混合物を濾過し、2-メチル-N-[2-[(フェニルスルファニル)フェニル]ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 2 塩酸塩(化合物 96)(193mg)を黄色固体として得た。元素分析値 C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S·2HCl·0.33H<sub>2</sub>O として Calcd:C,56.75;H,4.44;N,13.24.Found:C,56.54;H,4.23;N,13.46.<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.85(3H,s), 6.38(1H,d,J=6.3Hz), 7.31(6H,br), 7.53(3H,br), 8.46(1H,d,J=7.5Hz), 10.17(1H,s), 12.03(1H,br).]

[0125]

## 実施例 97

## (化合物 97 の製造)

8-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(298mg, 1.83mmol)、2-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]アニリン(1.54g)及び p-トルエン

## Working Example 95

## (Production of compound 95 )

5-chloro-2-methyl pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine (313 mg , 1.74mmol ) in ethanol (20 ml ) , 2 - (phenyl sulfanyl ) aniline (1.75 g ) and it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (0.87 ml ) .

mixture 30 min was agitated with 60 deg C .

reaction mixture was neutralized with saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution .

ethylacetate (150 ml ) was added .

mixture water (40 ml ) and was washed with saturated saline (25 ml ) , organic layer was dried with anhydrous magnesium sulfate .

Under vacuum , to remove solvent , to refine residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ) , 2 -methyl -N- [2 - It acquired [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 95 ) (188 mg ) as amorphous .  
<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 2.91 (3 H , s ) , 7.04 (1 H , d , J=5.4Hz ) , 7.15 - 7.24 (6 H , m ) , 7.45 - 7.51 (2 H , m ) , 7.58(1 H , dd , J=8.0 , 1.4Hz ) , 7.67 (1 H , dd , J=7.8 , 1.5Hz ) , 8.78 (1 H , d , J=5.7Hz ) , 9.12 (1 H , s ) . ]

[0124]

## Working Example 96

## (Production of compound 96 )

2 -methyl -N- [2 - Melting [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (185 mg , 0.54mmol ) in ethylacetate (11 ml ) , it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (0.30 ml ) . mixture 12 hours was agitated with room temperature . To filter reaction mixture , 2 -methyl -N- [2 - It acquired [ (phenyl sulfanyl ) phenyl ] pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine dihydrochloride (compound 96 ) (193 mg ) as yellow solid . As elemental analysis values C<sub>20</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>S\*2HCl \*0.33H<sub>2</sub>O Calcd:C, 56.75;H, 4.44;N, 13.24.Found:C, 56.54;H, 4.23;N, 13.46.<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , DMSO -d<sub>6</sub>) ;de 2.85 (3 H , s ) , 6.38 (1 H , d , J=6.3Hz ) , 7.31 (6 H , br ) , 7.53 (3 H , br ) , 8.46 (1 H , d , J=7.5Hz ) , 10.17 (1 H , s ) , 12.03 (1 H , br ) . ]]

[0125]

## Working Example 97

## (Production of compound 97 )

8 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (298 mg , 1.83mmol ) , 2 - [ (4 -bromophenyl ) sulfanyl ] aniline (1.54 g ) and p-toluenesulfonic acid acid

スルホン酸一水和物(35mg)をトルエン(10ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 24 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(5.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)及び亜鉛(1.83g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→酢酸エチル)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[2-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]フェニル]-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 97)(161mg)をオレンジ色結晶として得た。

mp113 deg C.

元素分析値  $C_{20}H_{19}BrN_4S$  として

Calcd: C, 56.21; H, 4.48; N, 13.11.

Found: C, 56.45; H, 4.33; N, 13.17.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.91-2.05(2H, m), 3.02-3.15(1H, m), 3.09(3H, s), 3.21-3.32(1H, m), 4.53-4.61(1H, m), 4.89(1H, d, J=7.4Hz), 6.73-6.91(4H, m), 7.28-7.33(2H, m), 7.37(1H, td, J=7.8, 1.4Hz), 7.52(1H, dd, J=7.7, 1.5Hz), 7.93(1H, s), 8.49(1H, s). IR(KBr) 1597, 1557, 1524, 1499, 1472, 1451, 1404, 1377, 1316, 1007  $cm^{-1}$ .

[0126]

実施例 98

(化合物 98)

2,8-ジエチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(461mg, 2.25mmol)、2-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]アニリン(1.89g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(43mg)をトルエン(15ml)

monohydrate (35 mg) was mixed to toluene (10 ml).

mixture 24 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (200 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml), the water (50 ml) and you washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the THF (5.0 ml).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml) and zinc (1.83 g) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite, after adding ethylacetate (200 ml), the water (100 ml) and it washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate = 2:1 \* 1:1 \* ethylacetate), furthermore did recrystallization with ether-diisopropyl ether jp11, N-[2-[(4-bromophenyl)sulfanyl]phenyl]-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 97) (161 mg) as orange crystal.

mp113deg C.

elemental analysis values

$C_{20}H_{19}BrN_4S$  doing

Calcd: C, 56.21; H, 4.48; N, 13.11.

Found: C, 56.45; H, 4.33; N, 13.17.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.91 - 2.05 (2 H, m), 3.02 - 3.15 (1 H, m), 3.09 (3 H, s), 3.21 - 3.32 (1 H, m), 4.53 - 4.61 (1 H, m), 4.89 (1 H, d, J=7.4Hz), 6.73 - 6.91 (4 H, m), 7.28 - 7.33 (2 H, m), 7.37 (1 H, td, J=7.8, 1.4Hz), 7.52 (1 H, dd, J=7.7, 1.5Hz), 7.93 (1 H, s), 8.49 (1 H, s). IR (KBr) 1597, 1557, 1524, 1499, 1472, 1451, 1404, 1377, 1316 and 1007  $cm^{-1}$ .

[0126]

Working Example 98

(compound 98)

2 and 8-diethyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5 (6 H) -on (461 mg, 2.25mmol), 2-[(4-bromophenyl)sulfanyl] aniline (1.89 g) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (43 mg) was mixed to toluene (15 ml).

に混合させた。

混合物を 130 deg C で 18.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(2.25g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)で精製し、N-[2-[(4-ブロモフェニル)スルファニル]フェニル]-2,8-ジエチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 98)(809mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07(3H,t,J=7.1Hz), 1.29(3H,t,J=7.7Hz), 1.80-2.02(2H,m), 2.72(2H,q,J=7.5Hz), 2.99-3.26(2H,m), 3.50-3.73(2H,m), 4.56(1H,q-like), 4.90(1H,d,J=6.6Hz), 6.72-6.87(4H,m), 7.25-7.40(3H,m), 7.51(1H,dd,J=7.8,1.4Hz), 7.92(1H,s).

[0127]

実施例 99

(化合物 99 の製造)

2,8-ジエチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(2.50g, 12.2mmol)、3-アミノベンズニトリル(4.32g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.23g)をトルエン(65ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 38.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(500ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)、水(100ml)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(65ml)に溶解させた。

monohydrate (43 mg ) was mixed to toluene (15 ml ).

mixture 18.5 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (200 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), the water (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (2.25 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (200 ml ), the water (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1 ), N- [2 - [ (4 -bromophenyl ) sulfanyl ] phenyl ] - 2 and 8 -diethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 98 ) (809 mg ) as yellow oil .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.07 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.29 (3 H, t, J=7.7Hz), 1.80 - 2.02 (2 H, m), 2.72 (2 H, q, J=7.5Hz), 2.99 - 3.26 (2 H, m), 3.50 - 3.73 (2 H, m), 4.56 (1 H, q-like), 4.90 (1 H, d, J=6.6Hz), 6.72 - 6.87 (4 H, m), 7.25 - 7.40 (3 H, m), 7.51 (1 H, dd, J=7.8, 1.4Hz), 7.92 (1 H, s).

[0127]

Working Example 99

(Production of compound 99 )

2 and 8 -diethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (2.50 g, 12.2mmol ), 3 -amino benzonitrile (4.32 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (0.23 g ) was mixed to toluene (65 ml ).

mixture 38.5 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (500 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (100 ml ), the water (100 ml ) and you washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (65 ml ).

水素化ホウ素ナトリウム(0.74g)を室温に加えた。

混合物を室温で1時間攪拌した。

アセトン(20ml)を加え、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを処理した。

酢酸エチル(600ml)を加えた後、水(200ml×2)及び飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→3:2→1:1)で精製し、3-[(2,8-ジエチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]ベンゾニトリル(化合物99)(2.28g)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19(3H,t,J=7.1Hz), 1.30(3H,t,J=7.5Hz), 1.89-2.14(2H,m), 2.73(2H,q,J=7.5Hz), 3.32-3.53(2H,m), 3.62-3.82(2H,m), 3.99(1H,d,J=6.2Hz), 4.52(1H,q,J=4.9Hz), 6.82-6.88(2H,m), 6.99-7.03(1H,m), 7.26(1H,t,J=7.8Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)2228,1601,1553,1514,1431,1354cm<sup>-1</sup>.

[0128]

実施例 100

(化合物 100 の製造)

3-[(2,8-ジエチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]ベンゾニトリル(518mg, 1.69mmol)をエタノール(25ml)に溶解させ、水(5.0ml)及び水酸化カリウム(331mg)を加えた。

混合物を 90 deg C で 19 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶を行い、3-[(2,8-ジエチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]ベンズアミド(化合物 100)(308mg)を無色結晶として得た。

mp121-124 deg C.

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O・0.5EtOAc として

sodium borohydride \* (0.74 g) was added with room temperature .

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including acetone (20 ml ), sodium borohydride \* of excess was treated.

After adding ethylacetate (600 ml ), water (200 ml X 2 ) and you washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*3:2\*1:1 ), 3 - it acquired [ (2 and 8 -diethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] benzonitrile (compound 99 ) (2.28 g ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ 1.19 (3 H, t, J=7.1Hz ), 1.30 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.89 - 2.14 (2 H, m ), 2.73 (2 H, q, J=7.5Hz ), 3.32 - 3.53 (2 H, m ), 3.62 - 3.82 (2 H, m ), 3.99 (1 H, d, J=6.2Hz ), 4.52 (1 H, q, J=4.9Hz ), 6.82 - 6.88 (2 H, m ), 6.99 - 7.03 (1 H, m ), 7.26 (1 H, t, J=7.8Hz ), 8.01 (1 H, s ).

IR (KBr ) 2228, 1601, 1553, 1514, 1431 and 1354 cm<sup>-1</sup>.

[0128]

Working Example 100

(Production of compound 100 )

3 - Melting [ (2 and 8 -diethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] benzonitrile (518 mg , 1.69mmol ) in ethanol (25 ml ), water (5.0 ml ) and it added potassium hydroxide (331 mg ).

mixture 19 hours was agitated with 90 deg C.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ), water (50 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:3 \*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether \*\* hexane , 3 - it acquired [ (2 and 8 -diethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] benzamide (compound 100 ) (308 mg ) as colorless crystal .

mp121-124deg C.

elemental analysis values

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O・0.5EtOAc として

Calcd: C, 65.02; H, 7.37; N, 18.96.

Found: C, 65.07; H, 7.42; N, 19.20.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (3H, t, J=7.1 Hz), 1.30 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.90-2.16 (2H, m), 2.74 (2H, q, J=7.5 Hz), 3.31-3.53 (2H, m), 3.62-3.81 (2H, m), 3.88 (1H, d, J=6.6 Hz), 4.60 (1H, q, J=5.1 Hz), 5.57 (1H, br), 6.05 (1H, br), 6.81 (1H, dd, J=7.6, 2.0 Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 8.02 (1H, s).

IR (KBr) 1661, 1599, 1553, 1514, 1429, 1377, 1354 cm<sup>-1</sup>.

【0129】

実施例 101

(化合物 101 の製造)

2,8-ジエチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(350mg, 1.71mmol)、2-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.02g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(96mg)をトルエン(12ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 29.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(8.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)及び亜鉛(1.71g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジエチル-N-[2-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 101)(129mg)を無色結晶として得た。

C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O\*0.5EtOAc doing

Calcd: C, 65.02; H, 7.37; N, 18.96.

Found: C, 65.07; H, 7.42; N, 19.20.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.19 (3 H, t, J=7.1 Hz), 1.30 (3 H, t, J=7.5 Hz), 1.90 - 2.16 (2 H, m), 2.74 (2 H, q, J=7.5 Hz), 3.31 - 3.53 (2 H, m), 3.62 - 3.81 (2 H, m), 3.88 (1 H, d, J=6.6 Hz), 4.60 (1 H, q, J=5.1 Hz), 5.57 (1 H, br), 6.05 (1 H, br), 6.81 (1 H, dd, J=7.6, 2.0 Hz), 7.03 - 7.07 (1 H, m), 7.19 - 7.29 (2 H, m), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1661, 1599, 1553, 1514, 1429, 1377 and 1354 cm<sup>-1</sup>.

[0129]

Working Example 101

(Production of compound 101)

2 and 8 -diethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (350 mg , 1.71mmol ) , 2 - [ (6 -methylpyridine -3- yl ) oxy ] aniline (1.02 g ) and the p-toluenesulfonic acid monohydrate (96 mg ) was mixed to toluene (12 ml ) .

mixture 29.5 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (200 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ) , thewater (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (8.0 ml ) .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (16 ml ) and zinc (1.71 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (200 ml ) , thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatografii ] (hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ) , furthermore did recrystallization with ether -diisopropyl ether 1 : 1 , 2 and 8 -diethyl -N- [ 2 - [ (6 -methyl -3- pyridinyl ) oxy ] phenyl ] - 5,6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 101 ) (129 mg ) as colorless crystal .

mp100-106 deg C.

元素分析値  $C_{23}H_{27}N_5O \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd: C, 70.60; H, 7.01; N, 17.90.

Found: C, 70.40; H, 6.88; N, 17.72.

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.13 (3H, t, J=7.0Hz), 1.28 (3H, t, J=7.6Hz), 1.89-2.15 (2H, m), 2.52 (3H, s), 2.72 (2H, q, J=7.6Hz), 3.31-3.39 (2H, m), 3.67 (2H, dq, J=2.9, 7.0Hz), 4.21 (1H, d, J=6.2Hz), 4.56 (1H, br), 6.68 (1H, t, J=6.7Hz), 6.78-6.90 (2H, m), 7.04-7.14 (3H, m), 8.02 (1H, s), 8.25 (1H, d, J=2.2 Hz).

IR (KBr) 1595, 1553, 1512, 1483, 1435, 1422, 1250, 1229  $cm^{-1}$ .

【0130】

実施例 102

(化合物 102 の製造)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(530mg, 2.99mmol)、2-(フェニルスルファニル)アニリン(1.81g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(114mg)をトルエン(15ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 36 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(300ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(15ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)及び亜鉛(2.99g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、8-エチル-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 102)(134mg)

mp100-106deg C.

elemental analysis values

$C_{23}H_{27}N_5O \cdot 0.1H_2O$  doing

Calcd: C, 70.60; H, 7.01; N, 17.90.

Found: C, 70.40; H, 6.88; N, 17.72.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.13 (3 H, t, J=7.0Hz), 1.28 (3 H, t, J=7.6Hz), 1.89 - 2.15 (2 H, m), 2.52 (3 H, s), 2.72 (2 H, q, J=7.6Hz), 3.31 - 3.39 (2 H, m), 3.67 (2 H, dq, J=2.9, 7.0Hz), 4.21 (1 H, d, J=6.2Hz), 4.56 (1 H, br), 6.68 (1 H, t, J=6.7Hz), 6.78 - 6.90 (2 H, m), 7.04 - 7.14 (3 H, m), 8.02 (1 H, s), 8.25 (1 H, d, J=2.2Hz).

IR (KBr) 1595, 1553, 1512, 1483, 1435, 1422, 1250 and 1229  $cm^{-1}$ .

[0130]

Working Example 102

(Production of compound 102 )

8-ethyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (530 mg , 2.99mmol ) , 2 - (phenyl sulfanyl ) aniline (1.81 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (114 mg ) was mixed to toluene (15 ml ) .

mixture 36 hours was agitated with 130 deg C .

After adding ethylacetate (300 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ) , thewater (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (15 ml ) .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml ) and zinc (2.99 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C .

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (200 ml ) , thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1 ) , furthermore did recrystallization with ether -diisopropyl ether jp11 , 8-ethyl -N- [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] - 5, 6, 7and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 102 ) (134 mg ) as pale

g)を淡黄色結晶として得た。

mp94-95 deg C.

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S として

Calcd:C,69.58;H,6.12;N,15.46.

Found:C,69.51;H,6.12;N,15.46.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09(3H,t,J=7.0Hz), 1.83-2.05(2H,m), 3.04-3.29(2H,m), 3.48-3.67(2H,m), 4.50-4.58(1H,m), 4.93(1H,d,J=7.8Hz), 6.73-6.84(2H,m), 6.99-7.04(2H,m), 7.11-7.24(3H,m), 7.36(1H,t,J=7.7Hz), 7.55(1H,dd,J=7.4,1.6 Hz), 7.84(1H,s), 8.45(1H,s).

IR(KBr)1593,1549,1518,1499,1478,1451,1439,1383,1354,743cm<sup>-1</sup>.

#### 【0131】

##### 実施例 103

(化合物 103)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(499mg, 2.82mmol)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.86g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(107mg)をトルエン(15ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 22 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(15ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(213mg)を加えた。

混合物を室温で 30 分間撹拌した。

アセトン(2.0ml)を加え、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを処理した後、混合物を減圧下、濃縮した。

酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→1:1→酢酸エチル)で精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-8-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 103)(9

yellow crystal .

mp94-95deg C.

elemental analysis values

C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>S doing

Calcd:C, 69.58;H, 6.12;N, 15.46.

Found:C, 69.51;H, 6.12;N, 15.46.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.09 (3 H, t, J=7.0Hz ), 1.83 - 2.05 (2 H, m ), 3.04 - 3.29 (2 H, m ), 3.48 - 3.67 (2 H, m ), 4.50 - 4.58 (1 H, m ), 4.93 (1 H, d, J=7.8Hz ), 6.73 - 6.84 (2 H, m ), 6.99 - 7.04 (2 H, m ), 7.11 - 7.24 (3 H, m ), 7.36 (1 H, t, J=7.7Hz ), 7.55 (1 H, dd, J=7.4, 1.6Hz ), 7.84 (1 H, s ), 8.45 (1 H, s ).

IR (KBr )

159,315,491,518,149,914,781,451,143,913,831,354,743 cm<sup>-1</sup>.

#### [0131]

##### Working Example 103

(compound 103 )

8-ethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (499 mg , 2.82mmol ) , 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.86 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (107 mg ) was mixed to toluene (15 ml ) .

mixture 22 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (200 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ) , the water (50 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (15 ml ) .

sodium borohydride \* (213 mg ) was added.

mixture 30 min was agitated with room temperature .

Including acetone (2.0 ml ) , after treating sodium borohydride \* of excess , the mixture was concentrated under vacuum .

After adding ethylacetate (100 ml ) , water (50 ml X 2 ) and you washed with saturated saline (50 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii ] (hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1\*1:1\*ethylacetate ) , N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 -ethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 103 ) (92 mg ) as



2mg)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.21(3H,t,J=7.0Hz), 1.95-2.16(2H,m), 3.32-3.61(2H,m), 3.69(2H,dq,J=2.5,7.0Hz), 3.90(1H,t,J=3.7Hz), 4.51(1H,t,J=4.4Hz), 6.64-6.71(2H,m), 6.83-7.06(4H,m), 7.19-7.26(2H,m), 8.11(1H,s), 8.49(1H,s).

【0132】

実施例 104

(化合物 104 の製造)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(303mg、1.71mmol)、2-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.03g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(33mg)をトルエン(10ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 13 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(40ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(5.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)及び亜鉛(1.77g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 4 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(75ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:2→1:2→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、N-(8-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]フェニル]アミン(化合物 104)(400mg)を淡黄色結晶として得た。

mp108-109 deg C.

元素分析値 C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O・0.33H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,68.65;H,6.49;N,19.06.

Found:C,68.50;H,6.50;N,19.05.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15(3H,t,J=7.2Hz), 1.98-2.17(2H,m), 2.52(3H,s), 3.36-3.42(2H,

the brown color oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.21 (3 H, t, J=7.0Hz), 1.95 - 2.16 (2 H, m), 3.32 - 3.61 (2 H, m), 3.69 (2 H, dq, J=2.5, 7.0Hz), 3.90 (1 H, t, J=3.7Hz), 4.51 (1 H, t, J=4.4Hz), 6.64 - 6.71 (2 H, m), 6.83 - 7.06 (4 H, m), 7.19 - 7.26 (2 H, m), 8.11 (1 H, s), 8.49 (1 H, s).

【0132】

Working Example 104

(Production of compound 104)

8-ethyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (303 mg , 1.71mmol ), 2 - [ (6-methylpyridine -3- yl ) oxy ] aniline (1.03 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (33 mg ) was mixed to toluene (10 ml ).

mixture 13 hours was agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (40 ml ) and youwashed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (5.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ) and zinc (1.77 g ) was added.

mixture 4 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ), thewater (75 ml X 2 ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:2\*1:2\*ethylacetate ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -hexane , N- (8 -ethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- itacquired [2 - [ (6 -methyl -3- pyridinyl ) oxy ] phenyl ] amine (compound 104 ) (400 mg ) as pale yellow crystal .

mp108-109deg C.

elemental analysis values

C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O\*0.33H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 68.65;H, 6.49;N, 19.06.

Found:C, 68.50;H, 6.50;N, 19.05.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.15 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.98 - 2.17 (2 H, m), 2.52 (3 H, s),

m), 3.65(2H,q,J=7.1Hz), 4.23(1H,d,J=6.8Hz), 4.59-4.64(1H,m), 6.66-6.90(3H,m), 7.04-7.16(3H,m), 8.07(1H,s), 8.25(1H,d,J=2.6Hz), 8.47(1H,s).

IR(KBr) 1597, 1551, 1518, 1485, 1443, 1385, 1248, 1229 cm<sup>-1</sup>.

【0133】

#### 実施例 105

(化合物 105 の製造)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(302mg, 1.70mmol)、3-アミノ-2-メトキシジベンゾ[b,d]フラン(1.09g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 12.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(8.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)及び亜鉛(1.70g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 2.5 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:2)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、8-エチル-N-(2-メトキシジベンゾ[b,d]フラン-3-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 105)(352mg)を淡オレンジ色結晶として得た。

mp169-170 deg C.

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> として

Calcd: C, 70.57; H, 5.92; N, 14.96.

Found: C, 70.31; H, 6.14; N, 14.86.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23(3H, t, J=7.2Hz),

3.36 - 3.42 (2 H, m), 3.65(2 H, q, J=7.1Hz), 4.23 (1 H, d, J=6.8Hz), 4.59 - 4.64 (1 H, m), 6.66 - 6.90 (3 H, m), 7.04 - 7.16 (3 H, m), 8.07 (1 H, s), 8.25 (1 H, d, J=2.6Hz), 8.47 (1 H, s).

IR (KBr) 1597, 1551, 1518, 1485, 1443, 1385, 1248 and 1229 cm<sup>-1</sup>.

【0133】

#### Working Example 105

(Production of compound 105)

8-ethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (302 mg , 1.70mmol ), 3 -amino -2- methoxy di benzo [b, d ] furan (1.09 g ) and the p-toluenesulfonic acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 12.5 hours was agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (8.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (16 ml ) and zinc (1.70 g ) was added.

mixture 2.5 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), the water (50 ml ) and it washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:2 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 8 -ethyl -N- (2 -methoxy di benzo [b, d ] furan -3- yl ) - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 105 ) (352 mg ) as pale orange crystal .

mp169-170deg C.

elemental analysis values

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> as doing

Calcd: C, 70.57; H, 5.92; N, 14.96.

Found: C, 70.31 ; H, 6.14; N, 14.86.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; de

2.05-2.09(1H,m), 2.19-2.26(1H,m), 3.34-3.58 (2H,m), 3.72(2H,q,J=7.1Hz), 3.95(3H,s), 4.64 (2H,br), 6.91(1H,s), 7.24-7.36(3H,m), 7.45-7.51(1H,m), 7.76-7.80(1H,m), 8.15(1H,s), 8.53(1H,s).

IR(KBr)1597,1551,1516,1485,1443,1298,1165cm<sup>-1</sup>.

【0134】

実施例 106

(化合物 106 の製造)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(299mg, 1.69mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.11g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 12.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(8.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)及び亜鉛(1.69g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 3 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 106)(288mg)をオレンジ色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20(3H,t,J=7.1Hz), 1.91-2.16(2H,m), 3.34-3.56(2H,m), 3.69(2H,dq,J=2.6,7.1Hz), 3.82(1H,br), 4.51(1H,brs), 6.35-6.47(3H,m), 6.89-6.95(1H,m), 7.01-7.08(1H,m), 7.13-7.29(3H,m), 8.10(1H,s), 8.49(1H,s).

IR(KBr)1597,1549,1520,1472,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

【0135】

1.23 (3 H, t, J=7.2Hz), 2.05 - 2.09 (1 H, m), 2.19 - 2.26 (1 H, m), 3.34 - 3.58 (2 H, m), 3.72 (2 H, q, J=7.1Hz), 3.95 (3 H, s), 4.64 (2 H, br), 6.91 (1 H, s), 7.24 - 7.36 (3 H, m), 7.45 - 7.51 (1 H, m), 7.76 - 7.80 (1 H, m), 8.15 (1 H, s), 8.53 (1 H, s).

IR (KBr) 1597, 1551, 1516, 1485, 1443, 1298 and 1165 cm<sup>-1</sup>.

【0134】

Working Example 106

(Production of compound 106)

8-ethyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (299 mg , 1.69mmol ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (1.11 g ) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 12.5 hours was agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (8.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (16 ml ) and zinc (1.69 g ) was added.

mixture 3 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukurotomatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1 ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 -ethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 106 ) (288 mg ) as the orange oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ 1.20 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.91 - 2.16 (2 H, m), 3.34 - 3.56 (2 H, m), 3.69 (2 H, dq, J=2.6, 7.1Hz), 3.82(1 H, br), 4.51 (1 H, brs), 6.35 - 6.47 (3 H, m), 6.89 - 6.95 (1 H, m), 7.01 - 7.08 (1 H, m), 7.13 - 7.29 (3 H, m), 8.10 (1 H, s), 8.49 (1 H, s).

IR (KBr) 1597, 1549, 1520, 1472, 1223 and 1150 cm<sup>-1</sup>.

【0135】

## 実施例 107

## (化合物 107 の製造)

8-エチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(296mg、1.67mmol)、3-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.00g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(16mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 11.5 時間攪拌した。

p-トルエンスルホン酸一水和物(16mg)を追加し、さらに 120 deg C で 5.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.67g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 3.5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-(8-エチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]フェニル]アミン(化合物 107)(160mg)を淡黄色結晶として得た。

mp128-130 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20(3H,t,J=7.2Hz), 1.97-2.00(1H,m), 2.07-2.13(1H,m), 2.54(3H,s), 3.35-3.51(2H,m), 3.68(2H,quintet,J=6.5Hz), 3.81(1H,d,J=6.0Hz), 4.51(1H,q-like), 6.32(1H,s), 6.33(1H,d,J=6.3Hz), 6.43(1H,d,J=7.2Hz), 7.11-7.17(2H,m), 7.24-7.26(1H,m), 8.10(1H,s), 8.31(1H,d,J=3.3Hz), 8.49(1H,s).

IR(KBr)1599,1549,1520,1483,1231,1150cm<sup>-1</sup>.

【0136】

## 実施例 108

## Working Example 107

## (Production of compound 107)

8-ethyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (296 mg , 1.67mmol ) , 3 - [ (6 -methylpyridine -3- yl ) oxy ] aniline (1.00 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (16 mg ) was mixed to toluene (17 ml ) .

mixture 11.5 hours was agitated with 120 deg C.

It added p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (16 mg ) , furthermore 5.5 hours agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ) .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.67 g ) was added.

mixture 3.5 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ) , thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (25 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1 \*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- (8 -ethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- itacquired [3 - [ (6 -methyl -3- pyridinyl ) oxy ] phenyl ] amine (compound 107 ) (160 mg ) as pale yellow crystal .

mp128-130deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ;de 1.20 (3 H , t , J=7.2Hz ) , 1.97 - 2.00 (1 H , m ) , 2.07 - 2.13 (1 H , m ) , 2.54 (3 H , s ) , 3.35 -3.51 (2 H , m ) , 3.68 (2 H , quintet , J=6.5Hz ) , 3.81 (1 H , d , J=6.0Hz ) , 4.51 (1 H , q-like ) , 6.32 (1 H , s ) , 6.33 (1 H , d , J=6.3Hz ) , 6.43 (1 H , d , J=7.2Hz ) , 7.11 -7.17 (2 H , m ) , 7.24 - 7.26 (1 H , m ) , 8.10 (1 H , s ) , 8.31 (1 H , d , J=3.3Hz ) , 8.49 (1 H , s ) .

IR (KBr ) 1599 , 1549 , 1520 , 1483 , 1231 and 1150 cm<sup>-1</sup> .

【0136】

## Working Example 108

## (化合物 108 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(504mg、3.09mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(2.04g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)をトルエン(30ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 19.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(10ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)及び亜鉛(3.09g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 108)(143mg)を淡黄色結晶として得た。

mp98-106 deg C.

元素分析値  $C_{20}H_{19}ClN_4O \cdot 0.25H_2O$  として

Calcd: C, 64.69; H, 5.29; N, 15.09.

Found: C, 64.41; H, 5.29; N, 15.00.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.93-2.01(1H, m), 2.10(1H, br), 2.47(3H, s), 3.45-3.49(2H, m), 3.81(1H, d, J=6.9Hz), 4.56(1H, q-like), 5.37(1H, brs), 6.36-6.40(2H, m), 6.46(1H, d, J=6.3Hz), 6.92(1H, dd, J=8.3, 1.4Hz), 7.02(1H, t, J=2.1Hz), 7.06(1H, d, J=8.1Hz), 7.17(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, t, J=8.1Hz), 8.13(1H, s).

IR(KBr) 1609, 1584, 1487, 1472, 1433, 1223, 1150  $cm^{-1}$ .

[0137]

## (Production of compound 108)

2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (504 mg , 3.09mmol ) , 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (2.04 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (29 mg ) was mixed to toluene (30 ml ) .

mixture 19.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (10 ml ) .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ) and zinc (3.09 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ) , the water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether 1:1 , N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 108 ) (143 mg ) as pale yellow crystal .

mp98-106deg C.

elemental analysis values

$C_{20}H_{19}ClN_4O \cdot 0.25H_2O$  doing

Calcd: C, 64.69; H, 5.29; N, 15.09.

Found: C, 64.41; H, 5.29; N, 15.00.

$^1H$ -nmr (300 MHz ,  $CDCl_3$  ) ;  $\delta$  1.93 - 2.01 (1 H , m ) , 2.10 (1 H , br ) , 2.47 (3 H , s ) , 3.45 - 3.49 (2 H , m ) , 3.81 (1 H , d , J=6.9Hz ) , 4.56 (1 H , q-like ) , 5.37 (1 H , brs ) , 6.36 - 6.40 (2 H , m ) , 6.46 (1 H , d , J=6.3Hz ) , 6.92 (1 H , dd , J=8.3 , 1.4Hz ) , 7.02 (1 H , t , J=2.1Hz ) , 7.06 (1 H , d , J=8.1Hz ) , 7.17 (1 H , t , J=8.0Hz ) , 7.25 (1 H , t , J=8.1Hz ) , 8.13 (1 H , s ) .

IR (KBr ) 1609 , 1584 , 1487 , 1472 , 1433 , 1223 and 1150  $cm^{-1}$ .

[0137]

## 実施例 109

## (化合物 109 の製造)

5-クロロ-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン(185mg, 1.03mmol)をエタノール(10ml)に溶解させ、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(453mg)及び濃塩酸(0.17ml)を加えた。

混合物を室温で1時間攪拌した。

酢酸エチル(250ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 109)(179mg)を黄色結晶として得た。

母液を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:メタノール=10:1→ジクロロメタン:メタノール=40:1)で精製し、同化合物(化合物 109)(138mg)を得た。

合計:317mg。

mp272-278 deg C(分解)。

元素分析値  $C_{20}H_{15}ClN_4O \cdot H_2O$  として

Calcd: C, 63.08; H, 4.50; N, 14.71.

Found: C, 62.96; H, 4.09; N, 14.51.

$^1H$ -NMR(200MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.75(3H, s), 6.84(1H, br), 7.06-7.11(2H, m), 7.15(2H, d, J=8.8Hz), 7.39-7.49(4H, m), 8.60(1H, br), 9.76(1H, br), 9.86(1H, br).

【0138】

## 実施例 110

## (化合物 110 の製造)

2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(497mg, 3.05mmol)、2-(フェニルスルファニル)アニリン(3.68g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(58mg)をトルエン(30ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 26 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)

## Working Example 109

## (Production of compound 109)

5-chloro-2-methyl pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine (185 mg , 1.03mmol ) in ethanol (10 ml ) , 4 - (4-chlorophenoxy ) aniline (453 mg ) and it added concentrated hydrochloric acid (0.17 ml ) .

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

After adding ethylacetate (250 ml ) , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (30 ml ) , water (30 ml ) and you washed with saturated saline (30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , it washed crystal which was precipitated with ethylacetate , N- [4 - (4-chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl pyrido it acquired the [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 109 ) (179 mg ) as yellow crystal .

mother liquor was concentrated under vacuum , residue was refined with [shirikagerukaramukumatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate :methanol =10:1\*dichloromethane :methanol =40:1 ) , same compound (compound 109 ) (138 mg ) was acquired.

total :317mg .

mp272-278deg C (Disassembly).

elemental analysis values

$C_{20}H_{15}ClN_4O \cdot H_2O$  doing

Calcd: C, 63.08; H, 4.50; N, 14.71.

Found: C, 62.96; H, 4.09; N, 14.51.

$^1H$ -NMR (200 MHz , DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.75 (3 H , s ) , 6.84 (1 H , br ) , 7.06 - 7.11 (2 H , m ) , 7.15 (2 H , d , J=8.8Hz ) , 7.39 - 7.49 (4 H , m ) , 8.60 (1 H , br ) , 9.76 (1 H , br ) , 9.86 (1 H , br ) .

【0138】

## Working Example 110

## (Production of compound 110)

2-methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (497 mg , 3.05mmol ) , 2 - (phenyl sulfanyl ) aniline (3.68 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (58 mg ) was mixed to toluene (30 ml ) .

mixture 26 hours was agitated with 125 deg C .

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) ,

l)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(10ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)及び亜鉛(3.05g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、2-メチル-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 110)(132mg)を無色結晶として得た。

mp174-176 deg C.

元素分析値  $C_{20}H_{20}N_4S \cdot 1.25H_2O$  として

Calcd:C,64.75;H,6.11;N,15.10.

Found:C,64.78;H,6.12;N,15.02.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.86-1.98(2H,m), 2.44(3H,s), 3.12-3.17(1H,m), 3.26(1H,br), 4.61(1H,q-like), 4.97(1H,d,J=7.6Hz), 5.26(1H,brs), 6.72-6.85(2H,m), 7.02(2H,dd,J=6.5,1.9Hz), 7.10-7.23(3H,m), 7.35(1H,t,J=7.8Hz), 7.54(1H,dd,J=7.7,1.5Hz), 7.91(1H,s).

IR(KBr) 1591,1572,1497,1478,1439,1316,741  $cm^{-1}$ .

【0139】

実施例 111

(化合物 111 の製造)

8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(1.20g、5.42mmol)、2-(フェニルスルファニル)アニリン(5.46g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(0.20g)をトルエン(50ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 38.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、

thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (10 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ) and zinc (3.05 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ), thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1 \*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 2 -methyl -N- [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] - 5, 6, 7and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 110 ) (132 mg ) as colorless crystal .

mp174-176deg C.

elemental analysis values

C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>S\*1.25H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 64.75;H, 6.11;N, 15.10.

Found:C, 64.78;H, 6.12;N, 15.02.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$  ) $\delta$  1.86 - 1.98 (2 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.12 - 3.17 (1 H, m ), 3.26 (1 H, br ), 4.61 (1 H, q-like ), 4.97 (1 H, d, J=7.6Hz ), 5.26 (1 H, brs ), 6.72 - 6.85 (2 H, m ), 7.02 (2 H, dd, J=6.5, 1.9Hz ), 7.10 - 7.23 (3 H, m ), 7.35 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.54 (1 H, dd, J=7.7, 1.5Hz ), 7.91 (1 H, s ).

IR (KBr ) 159,115,721,497,147,814,391,316,741  $cm^{-1}$ .

[0139]

Working Example 111

(Production of compound 111 )

8 - (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (1.20 g, 5.42mmol ), 2 - (phenyl sulfanyl ) aniline (5.46 g ) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (0.20 g ) was mixed to toluene (50 ml ).

mixture 38.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture ,

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(15ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)及び亜鉛(5.42g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(250ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→酢酸エチル)で精製し、8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 111)(1.33g)を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-1.93(2H,m), 2.44(3H,s), 3.14-3.38(2H,m), 3.32(3H,s), 3.49-3.61(2H,m), 3.65-3.85(2H,m), 4.56(1H,q-like), 4.96(1H,d,J=7.4Hz), 6.75(1H,td,J=7.6,1.3Hz), 6.82(1H,d,J=8.4Hz), 6.98-7.03(2H,m), 7.10-7.23(3H,m), 7.30(1H,td,J=8.2,1.2Hz), 7.53(1H,dd,J=7.6,1.4Hz), 7.84(1H,s).

IR(KBr)1591,1555,1499,1478,1439,1422,1358,1316,1117,743cm<sup>-1</sup>.

#### [0140]

##### 実施例 112

(化合物 112 の製造)

8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(327mg, 1.48mmol)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.97g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(28mg)をトルエン(15ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 14 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml ) and youwashed with saturated saline (25 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (15 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml ) and zinc (5.42 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (250 ml ) , thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatografii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*ethylacetate ) , 8 - (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -N- [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 111 ) (1.33 g ) as brown color oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85 - 1.93 (2 H , m ) , 2.44 (3 H , s ) , 3.14 - 3.38 (2 H , m ) , 3.32 (3 H , s ) , 3.49 - 3.61 (2 H , m ) , 3.65 - 3.85 (2 H , m ) , 4.56 (1 H , q-like ) , 4.96 (1 H , d , J=7.4Hz ) , 6.75 (1 H , td , J=7.6 , 1.3Hz ) , 6.82 (1 H , d , J=8.4Hz ) , 6.98 - 7.03 (2 H , m ) , 7.10 - 7.23 (3 H , m ) , 7.30 (1 H , td , J=8.2 , 1.2Hz ) , 7.53 (1 H , dd , J=7.6 , 1.4Hz ) , 7.84 (1 H , s ) .

IR (KBr ) 159,115,551,499,147,814,391,422,135,813,161,117,743 cm<sup>-1</sup>.

#### [0140]

##### Working Example 112

(Production of compound 112 )

8 - (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (327 mg , 1.48mmol ) , 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (0.97 g ) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (28 mg ) was mixed to toluene (15 ml ) .

mixture 14 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in



解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.48g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 4.5 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→酢酸エチル)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテル-ヘキサンで再結晶を行い、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物112)(262mg)を無色結晶として得た。

mp98-99 deg C.

元素分析値  $C_{23}H_{25}ClN_4O_2 \cdot 0.75H_2O$  として

elemental analysis values  
C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>\*0.75H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C,63.01;H,6.09;N,12.78.

Found:C,63.13;H,5.81;N,12.74.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.13(2H,m), 2.47(3H,s), 3.37(3H,s), 3.43-3.65(5H,m), 3.81-3.87(2H,m), 4.49(1H,q-like), 6.66(2H,d,J=8.8Hz), 6.84-6.93(4H,m), 7.21-7.25(2H,m), 8.05(1H,s).

IR(KBr)1597,1557,1508,1485,1429,1235cm<sup>-1</sup>.

【0141】

実施例 113

(化合物 113 の製造)

8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(336mg, 1.52mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(1.00g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(29mg)をトルエン(15ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 13.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶

the THF (6.0 ml).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml) and zinc (1.48 g) was added.

mixture 4.5 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite, after adding ethylacetate (150 ml), the water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate =2:1\*1:1\*ethylacetate), furthermore did recrystallization with ether-diisopropyl ether\*\*hexane, N-[4-(4-chlorophenoxy)phenyl]-8-(2-methoxyethyl)-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 112) (262 mg) as colorless crystal.

mp98-99deg C.

Calcd:C, 63.01;H, 6.09;N, 12.78.

Found:C, 63.13;H, 5.81;N, 12.74.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94 - 2.13 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.37 (3 H, s), 3.43 - 3.65 (5 H, m), 3.81 - 3.87 (2 H, m), 4.49 (1 H, q-like), 6.66 (2 H, d, J=8.8Hz), 6.84 - 6.93 (4 H, m), 7.21 - 7.25 (2 H, m), 8.05 (1 H, s).

IR (KBr) 1597, 1557, 1508, 1485, 1429 and 1235 cm<sup>-1</sup>.

【0141】

Working Example 113

(Production of compound 113)

8-(2-methoxyethyl)-2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5(6H)-on (336 mg, 1.52mmol), 3-(3-chlorophenoxy) aniline (1.00 g) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (29 mg) was mixed to toluene (15 ml).

mixture 13.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml) and you washed with saturated saline (25 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was melted in

解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.52g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-(2-メトキシエチル)-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 113)(413mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.91-2.12(2H,m), 2.46(3H,s), 3.36(3H,s), 3.42-3.64(4H,m), 3.80-3.90(3H,m), 4.50(1H,q-like), 6.35-6.47(3H,m), 6.91(1H,dd,J=7.0,1.0Hz), 7.00-7.28(4H,m), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1595,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

【0142】

実施例 114

(化合物 114 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(326mg, 1.84mmol)、2-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.11g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(35mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 15 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(7.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(14ml)及び亜鉛(1.84g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6.5 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.52 g ) was added.

mixture 5 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ) , thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*ethylacetate ) , N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - (2 -methoxyethyl ) - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 113 ) (413 mg ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub></sup>);de 1.91 - 2.12 (2 H , m ) , 2.46 (3 H , s ) , 3.36 (3 H , s ) , 3.42 - 3.64 (4 H , m ) , 3.80 - 3.90 (3 H , m ) , 4.50 (1 H , q-like ) , 6.35 - 6.47 (3 H , m ) , 6.91 (1 H , dd , J=7.0 , 1.0Hz ) , 7.00 - 7.28 (4 H , m ) , 8.04 (1 H , s ) .

IR (KBr ) 1595, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

[0142]

Working Example 114

(Production of compound 114 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (326 mg , 1.84mmol ) , 2 - [ (6 -methylpyridine -3- yl ) oxy ] aniline (1.11 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (35 mg ) was mixed to toluene (18 ml ) .

mixture 15 hours was agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (7.0 ml ) .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (14 ml ) and zinc (1.84 g ) was added.

mixture 6.5 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ) , thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ) .

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=15:1)で精製し、2,8-ジメチル-N-[2-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 114)(482mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.16(2H,m), 2.47(3H,s), 2.52(3H,s), 3.15(3H,s), 3.28-3.47(2H,m), 4.21(1H,d,J=6.6Hz), 4.57(1H,q-like), 6.68(1H,td,J=7.5,1.4Hz), 6.80(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.87(1H,d,J=8.0Hz), 7.04-7.15(3H,m), 7.99(1H,s), 8.25(1H,d,J=1.8Hz).

IR(KBr)1597,1559,1514,1485,1441,1421,1406,1325,1250,1229,739cm<sup>-1</sup>.

#### 【0143】

##### 実施例 115

##### (化合物 115 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(312mg、1.76mmol)、3-[(6-メチルピリジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.06g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(33mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 120 deg C で 15 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)、水(25ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(7.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(14ml)及び亜鉛(1.76g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=15:1)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジメチル-N-[3-[(6-メチル-3-

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =15:1 ) , 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - [ (6 -methyl -3- pyridinyl ) oxy ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 114 ) (482 mg ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;δ 1.90 - 2.16 (2 H , m ) , 2.47 (3 H , s ) , 2.52 (3 H , s ) , 3.15 (3 H , s ) , 3.28 - 3.47(2 H , m ) , 4.21 (1 H , d , J=6.6Hz ) , 4.57 (1 H , q-like ) , 6.68 (1 H , td , J=7.5 , 1.4Hz ) , 6.80 (1 H , dd , J=8.0 , 1.4Hz ) , 6.87 (1 H , d , J=8.0Hz ) , 7.04 - 7.15 (3 H , m ) , 7.99(1 H , s ) , 8.25 (1 H , d , J=1.8Hz ) .

IR (KBr )

1,597,155,915,141,485,144,114,211,406,132,512,501,229,739 cm<sup>-1</sup>.

#### [0143]

##### Working Example 115

##### (Production of compound 115 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (312 mg , 1.76mmol ) , 3 - [ (6 -methylpyridine -3- yl ) oxy ] aniline (1.06 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (33 mg ) was mixed to toluene (18 ml ) .

mixture 15 hours was agitated with 120 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml ) , thewater (25 ml ) and you washed with saturated saline (25 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (7.0 ml ) .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (14 ml ) and zinc (1.76 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ) , thewater (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =15:1 ) , furthermore did recrystallization with ether -diisopropyl ether jp11 , 2 and 8 -dimethyl -N- [3 - [ (6 -methyl -3- pyridinyl ) oxy ] phenyl ]

JP2003321472A

2003-11-11

ピリジニルオキシフェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロ  
ピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 115)(367  
mg)を淡黄色結晶として得た。

mp113-115 deg C.

元素分析値  $C_{21}H_{23}N_5O \cdot 0.33H_2O$  と  
して

Calcd: C, 68.65; H, 6.49; N, 19.06.

Found: C, 68.61; H, 6.29; N, 19.04.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.87-2.15(2H, m),  
2.49(3H, s), 2.54(3H, s), 3.17(3H, s), 3.26-3.53(2  
H, m), 3.80(1H, d, J=6.6Hz), 4.50(1H, q, J=5.3Hz),  
6.30-6.34(2H, m), 6.41(1H, dd, J=9.2, 1.6Hz), 7.1  
2(1H, d, J=8.4Hz), 7.14(1H, t, J=8.3Hz), 7.25(1H,  
dd, J=8.3, 2.7Hz), 8.00(1H, s), 8.31(1H, d, J=3.0H  
z).

IR(KBr) 1601, 1559, 1520, 1483, 1439, 1424, 1406, 1  
231, 1150  $cm^{-1}$ .

【0144】

実施例 116

(化合物 116 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-  
5(6H)-オン(312mg, 1.76mmol)、4-[(6-メチルピリ  
ジン-3-イル)オキシ]アニリン(1.06g)及びp-トルエ  
ンスルホン酸-水和物(33mg)をトルエン(18ml)  
に混合させた。

混合物を 130 deg C で 12 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、  
飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)  
及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶  
解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛  
(1.76g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(15  
0ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30  
ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→

- 5,6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ]  
pyrimidine -5-amine (compound 115 ) (367 mg ) as pale  
yellow crystal .

mp113-115deg C.

elemental analysis values

$C_{21}H_{23}N_5O \cdot 0.33H_2O$   
doing

Calcd: C, 68.65; H, 6.49; N, 19.06.

Found: C, 68.61; H, 6.29; N, 19.04.

$^1H$ -nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.87 - 2.15 (2 H , m ) , 2.49 (3 H , s ) , 2.54 (3 H , s ) , 3.17 (3 H , s ) , 3.26 - 3.53 (2 H , m ) , 3.80 (1 H , d , J=6.6Hz ) , 4.50 (1 H , q , J=5.3Hz ) , 6.30 - 6.34 (2 H , m ) , 6.41 (1 H , dd , J=9.2 , 1.6Hz ) , 7.12 (1 H , d , J=8.4Hz ) , 7.14 (1 H , t , J=8.3Hz ) , 7.25 (1 H , dd , J=8.3 , 2.7Hz ) , 8.00 (1 H , s ) , 8.31 (1 H , d , J=3.0Hz ) .

IR (KBr ) 1601 , 1559 , 1520 , 1483 , 1439 , 1424 , 1406 , 1231  
and 1150  $cm^{-1}$ .

[0144]

Working Example 116

(Production of compound 116 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ]  
pyrimidine -5 (6 H ) -on (312 mg , 1.76mmol ) , 4 - [ (6  
-methylpyridine -3-yl ) oxy ] aniline (1.06 g ) and the  
p-toluenesulfonic acid monohydrate (33 mg ) was mixed  
to toluene (18 ml ) .

mixture 12 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture ,  
saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) ,  
thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20  
ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in  
the THF (6.0 ml ) .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production  
liquid (12 ml ) and zinc (1.76 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding  
ethylacetate (150 ml ) , thewater (50 ml ) and it washed with  
saturated saline (30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with  
[shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate

酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=15:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジメチル-N-[4-[(6-メチル-3-ピリジニル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 116)(367mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{21}H_{23}N_5O \cdot 0.2H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{21}H_{23}N_5O \cdot 0.2H_2O$  doing

Calcd: C, 69.09; H, 6.46; N, 19.18.

Found: C, 68.99; H, 6.57; N, 19.30.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.97-2.16(2H, m), 2.50(3H, s), 2.52(3H, s), 3.19(3H, s), 3.29-3.56(2H, m), 3.64(1H, br), 4.49(1H, br), 6.66(2H, d, J=8.8Hz), 6.91(2H, d, J=9.2Hz), 7.06(1H, d, J=8.0Hz), 7.14(1H, dd, J=8.3, 2.7Hz), 8.03(1H, s), 8.25(1H, d, J=2.2Hz).

IR(KBr) 1597, 1559, 1507, 1483, 1424, 1406, 1231, 1202  $cm^{-1}$ .

【0145】

実施例 117

(化合物 117 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(318mg, 1.79mmol), 4-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]アニリン(902mg)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(34mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 14.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.79g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(120ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→

=1:1\*ethylacetate\*ethylacetate:ethanol=15:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether jp11, 2 and 8 -dimethyl -N- [4 - [ (6 -methyl -3- pyridinyl ) oxy ] phenyl ] - 5,6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 116 ) (367 mg ) as amorphous .

Calcd: C, 69.09; H, 6.46; N, 19.18.

Found: C, 68.99; H, 6.57; N, 19.30.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.97 - 2.16 (2 H, m), 2.50 (3 H, s), 2.52 (3 H, s), 3.19 (3 H, s), 3.29 - 3.56 (2 H, m), 3.64 (1 H, br), 4.49 (1 H, br), 6.66 (2 H, d, J=8.8Hz), 6.91 (2 H, d, J=9.2Hz), 7.06 (1 H, d, J=8.0Hz), 7.14 (1 H, dd, J=8.3, 2.7Hz), 8.03 (1 H, s), 8.25 (1 H, d, J=2.2Hz).

IR (KBr) 1597, 1559, 1507, 1483, 1424, 1406, 1231 and 1202  $cm^{-1}$ .

【0145】

Working Example 117

(Production of compound 117)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (318 mg , 1.79mmol ) , 4 - [4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] aniline (902 mg ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (34 mg ) was mixed to toluene (18 ml ) .

mixture 14.5 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (150 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ) .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.79 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (120 ml ) , the water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii ] (hexane :ethylacetate

1:2→酢酸エチル及び塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、N-[4-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 117)(436mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_6$  elemental analysis values  
 $O \cdot 0.25EtOAc \cdot 0.75H_2O$   $C_{24}H_{24}N_6 \cdot O \cdot 0.25EtOAc \cdot 0.75H_2O$   
 Oとして doing

Calcd: C, 67.02; H, 6.19; N, 18.76.

Found: C, 67.18; H, 6.31; N, 18.91.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.94-2.15(2H, m), 2.49(3H, s), 3.18(3H, s), 3.29-3.57(2H, m), 3.78(1H, d, J=6.4Hz), 4.52(1H, q-like), 6.70(2H, d, J=9.2Hz), 6.92-7.06(4H, m), 7.20(2H, d, J=6.2Hz), 7.25-7.33(2H, m), 7.76(1H, s), 8.03(1H, s).

IR(KBr) 1597, 1557, 1505, 1406, 1235, 735  $cm^{-1}$ .

#### 【0146】

##### 実施例 118

##### (化合物 118 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(314mg, 1.77mmol)、3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]アニリン(1.11g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(34mg)をトルエン(23ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 15 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.77g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 5.75 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(120ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、さらに

=1:1\*1:2\*ethylacetate and basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), N- [4 - [4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 117 ) (436 mg ) as amorphous .

Calcd: C, 67.02; H, 6.19; N, 18.76.

Found: C, 67.18; H, 6.31 ; N, 18.91.

$^1H$ -nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.94 - 2.15 (2 H , m ) , 2.49 (3 H , s ) , 3.18 (3 H , s ) , 3.29 - 3.57 (2 H , m ) , 3.78 (1 H , d , J=6.4Hz ) , 4.52 (1 H , q-like ) , 6.70 (2 H , d , J=9.2Hz ) , 6.92 - 7.06 (4 H , m ) , 7.20 (2 H , d , J=6.2Hz ) , 7.25 - 7.33 (2 H , m ) , 7.76 (1 H , s ) , 8.03 (1 H , s ) .

IR (KBr ) 15,971,557,150,514,061,235,735  $cm^{-1}$ .

#### [0146]

##### Working Example 118

##### (Production of compound 118 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (314 mg , 1.77mmol ) , 3 - [4 - (1 H-imidazole -1- yl ) phenoxy ] aniline (1.11 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (34 mg ) was mixed to toluene (23 ml ) .

mixture 15 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (150 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ) .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.77 g ) was added.

mixture 5.75 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (120 ml ) , the water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ) , furthermore did recrystallization with

酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[3-[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ]フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 118)(374mg)を無色結晶として得た。

mp217-221 deg C.

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_6O \cdot 0.33H_2O$  として

Calcd: C, 68.89; H, 5.94; N, 20.08.

Found: C, 68.77; H, 5.61; N, 19.80.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.91-2.16(2H, m), 2.49(3H, s), 3.17(3H, s), 3.28-3.54(2H, m), 3.81(1H, d,  $J=6.2$ Hz), 4.50(1H, q-like), 6.36-6.47(3H, m), 7.10-7.23(5H, m), 7.30-7.36(2H, m), 7.80(1H, s), 8.01(1H, s).

IR(KBr) 1601, 1559, 1514, 1489, 1227  $cm^{-1}$ .

【0147】

実施例 119

(化合物 119 の製造)

8-(2-フリルメチル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(297mg, 1.22mmol)、2-(フェニルスルファニル)アニリン(1.47g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(23mg)をトルエン(15 ml)に混合させた。

混合物を 130 deg C で 13.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(5.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)及び亜鉛(1.22g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 9 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で

ethylacetate-diisopropyl ether jp11, N-[3-[4-(1H-imidazole-1-yl)phenoxy]phenyl]-2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 118) (374 mg) as colorless crystal.

mp217-221 deg C.

elemental analysis values

$C_{24}H_{24}N_6O \cdot 0.33H_2O$  doing

Calcd: C, 68.89; H, 5.94; N, 20.08.

Found: C, 68.77; H, 5.61; N, 19.80.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.91 - 2.16 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.17 (3 H, s), 3.28 - 3.54 (2 H, m), 3.81 (1 H, d,  $J=6.2$ Hz), 4.50 (1 H, q-like), 6.36 - 6.47 (3 H, m), 7.10 - 7.23 (5 H, m), 7.30 - 7.36 (2 H, m), 7.80 (1 H, s), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1601, 1559, 1514, 1489 and 1227  $cm^{-1}$ .

【0147】

Working Example 119

(Production of compound 119)

8-(2-furyl methyl)-2-methyl-7,8-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5 (6 H)-on (297 mg, 1.22mmol), 2-(phenyl sulfanyl) aniline (1.47 g) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (23 mg) was mixed to toluene (15 ml).

mixture 13.5 hours was agitated with 130 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml), the water (20 ml) and you washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the THF (5.0 ml).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml) and zinc (1.22 g) was added.

mixture 9 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite, after adding ethylacetate (100 ml), the water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatografii] (hexane:ethylacetate

精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、8-(2-フリルメチル)-2-メチル-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物119)(292mg)を無色結晶として得た。

mp108-109 deg C.

元素分析値  $C_{25}H_{24}N_4OS$  として

Calcd: C, 70.07; H, 5.64; N, 13.07.

Found: C, 69.85; H, 5.47; N, 13.11.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.86-1.92(2H, m), 2.45(3H, s), 3.06-3.32(2H, m), 4.56(1H, br), 4.64(1H, d,  $J=15.8$ Hz), 4.92(1H, d,  $J=15.4$ Hz), 4.93(1H, br), 6.18(1H, d,  $J=3.2$ Hz), 6.30(1H, t,  $J=2.4$ Hz), 6.71-6.82(2H, m), 6.97-7.02(2H, m), 7.09-7.21(3H, m), 7.29-7.37(2H, m), 7.52(1H, dd,  $J=7.7, 1.5$ Hz), 7.86(1H, s).

IR(KBr) 1590, 1553, 1501, 1439, 1424, 743  $cm^{-1}$ .

#### 【0148】

##### 実施例 120

(化合物 120 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(302mg, 1.70mmol)、2-(ジベンゾ[b, d]フラン-2-イルオキシ)アニリン(1.41g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(18 ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 14.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.70g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

=3:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether jp11, 8-(2-furil methyl)-2-methyl-N-[2-(phenyl sulfanyl) phenyl]-5, 6, 7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 119) (292 mg) as colorless crystal.

mp108-109deg C.

elemental analysis values

$C_{25}H_{24}N_4OS$  doing

Calcd: C, 70.07; H, 5.64; N, 13.07.

Found: C, 69.85; H, 5.47; N, 13.11.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.86 - 1.92 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.06 - 3.32 (2 H, m), 4.56 (1 H, br), 4.64 (1 H, d,  $J=15.8$ Hz), 4.92 (1 H, d,  $J=15.4$ Hz), 4.93 (1 H, br), 6.18 (1 H, d,  $J=3.2$ Hz), 6.30 (1 H, t,  $J=2.4$ Hz), 6.71 - 6.82 (2 H, m), 6.97 - 7.02 (2 H, m), 7.09 - 7.21 (3 H, m), 7.29 - 7.37 (2 H, m), 7.52 (1 H, dd,  $J=7.7, 1.5$ Hz), 7.86 (1 H, s).

IR (KBr) 15,901, 553, 150, 114, 391, 424, 743  $cm^{-1}$ .

#### [0148]

##### Working Example 120

(Production of compound 120)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on (302 mg, 1.70mmol), 2 - (di benzo [b, d] furan -2- yloxy) aniline (1.41 g) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg) was mixed to toluene (18 ml).

mixture 14.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml), the water (20 ml) and you washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the THF (6.0 ml).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml) and zinc (1.70 g) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite, after adding ethylacetate (150 ml), the water (75 ml) and it washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with



クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→1:2)で精製し、さらにエーテルで再結晶を行い、N-[2-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルオキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物120)(370mg)を無色結晶として得た。

mp164-166 deg C.

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>として

Calcd:C,74.29;H,5.54;N,12.84.

Found:C,73.90;H,5.52;N,12.53.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.19(2H,m), 2.45(3H,s), 3.11(3H,s), 3.28-3.53(2H,m), 4.38(1H,d,J=7.8Hz), 4.60(1H,br), 6.69(1H,td,J=7.7, 1.4Hz), 6.82(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.90(1H,d,J=6.8Hz), 7.03-7.13(2H,m), 7.32(1H,td,J=7.6,1.4Hz), 7.43-7.58(4H,m), 7.86(1H,d,J=8.0Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1595,1559,1510,1474,1443,1186,1159,737cm<sup>-1</sup>.

【0149】

実施例 121

(化合物 121 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(302mg, 1.70mmol)、2-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルオキシ)アニリン(1.41g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 16.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.70g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 4 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

[shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=3:1\*2:1\*1:2), furthermore did recrystallization with ether, N-[2-(di benzo [b, d] furan -2- yloxy ) phenyl ] - 2 and 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 120 ) (370 mg ) as colorless crystal .

mp164-166deg C.

elemental analysis values

C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> doing

Calcd:C, 74.29;H, 5.54;N, 12.84.

Found:C, 73.90;H, 5.52;N, 12.53.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.94 - 2.19 (2 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 3.11 (3 H, s ), 3.28 - 3.53 (2 H, m ), 4.38(1 H, d, J=7.8Hz ), 4.60 (1 H, br ), 6.69 (1 H, td, J=7.7, 1.4Hz ), 6.82 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ), 6.90 (1 H, d, J=6.8Hz ), 7.03 - 7.13 (2 H, m ), 7.32 (1 H, td, J=7.6, 1.4Hz ), 7.43 - 7.58 (4 H, m ), 7.86 (1 H, d, J=8.0Hz ), 8.04 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1,595,155,915,101,474,144,311,861,159,737 cm<sup>-1</sup>.

[0149]

Working Example 121

(Production of compound 121 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (302 mg , 1.70mmol ) , 2 - (di benzo [b, d ] furan -2- yloxy ) aniline (1.41 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 16.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.70 g ) was added.

mixture 4 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ), thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:2)で精製し、N-[3-(ジベンゾ[b,d]フラン-2-イルオキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 121)(249mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{27}H_{24}N_4O_2 \cdot 0.4EtOAc$  として

elemental analysis values

$C_{27}H_{24}N_4O_2 \cdot 0.4EtOAc$  doing

Calcd: C, 72.82; H, 5.81; N, 11.88.

Calcd: C, 72.82; H, 5.81; N, 11.88.

Found: C, 73.03; H, 5.79; N, 11.62.

Found: C, 73.03; H, 5.79; N, 11.62.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.93-2.15(2H, m), 2.48(3H, s), 3.16(3H, s), 3.25-3.51(2H, m), 3.73(1H, br), 4.50(1H, br), 6.34-6.41(3H, m), 7.14(1H, t, J=8.0Hz), 7.19(1H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 7.33(1H, td, J=7.5, 1.1Hz), 7.43-7.62(4H, m), 7.88(1H, d, J=7.8Hz), 8.01(1H, s).

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.93 - 2.15 (2 H, m), 2.48 (3 H, s), 3.16 (3 H, s), 3.25 - 3.51 (2 H, m), 3.73 (1 H, br), 4.50 (1 H, br), 6.34 - 6.41 (3 H, m), 7.14 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.19 (1 H, dd, J=8.7, 2.5Hz), 7.33 (1 H, td, J=7.5, 1.1Hz), 7.43 - 7.62 (4 H, m), 7.88 (1 H, d, J=7.8Hz), 8.01 (1 H, s).

IR(KBr) 1597, 1559, 1474, 1447, 1179, 1165  $cm^{-1}$ .

IR (KBr) 1597, 1559, 1474, 1447, 1179 and 1165  $cm^{-1}$ .

#### 【0150】

#### [0150]

##### 実施例 122

##### Working Example 122

##### (化合物 122 の製造)

##### (Production of compound 122)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(288mg, 1.63mmol)、2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)アニリン(1.15g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(31mg)をトルエン(32ml)に混合させた。

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (288 mg , 1.63mmol ) , 2 - (4 -phenyl -1H-imidazole -1- yl ) aniline (1.15 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (31 mg ) was mixed to toluene (32 ml ) .

混合物を 125 deg C で 12.5 時間撹拌した。

mixture 12.5 hours was agitated with 125 deg C.

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ) .

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.63g)を加えた。

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.63 g ) was added.

混合物を 70 deg C で 21 時間撹拌した。

mixture 21 hour was agitated with 70 deg C.

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ) , the water (50 ml ) and it washed with saturated saline (25 ml ) .

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、2,8-ジメチル-N-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン及び N-(2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-イリデン)-2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)アニリン(391mg)の混合物を淡黄色固体として得た。

得られた混合物をメタノール(10ml)に溶解させ、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(125mg)及び酢酸(0.5ml)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 18 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジメチル-N-[2-(4-フェニル-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 122)(106mg)を無色結晶として得た。

mp249-252 deg C(分解)。

元素分析値  $C_{24}H_{24}N_6$  として

Calcd:C, 72.70;H, 6.10;N, 21.20.

Found:C, 72.45;H, 6.12;N, 21.18.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.91-2.10(2H,m), 2.45(3H,s), 3.12(3H,s), 3.30-3.34(2H,m), 3.73(1H,d,J=7.2Hz), 4.56(1H,q,J=5.4Hz), 6.84(1H,t,d,J=7.1,2.4Hz), 6.95(1H,d,J=7.5Hz), 7.18(1H,d,J=7.8,1.8Hz), 7.22-7.29(2H,m), 7.34-7.43(3H,m), 7.61(1H,d,J=1.5Hz), 7.75-7.79(2H,m), 7.92(1H,s).

【0151】

実施例 123

(化合物 123 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(286mg, 1.61mmol)、N-(3-アミノプロピル)-N-メチルアニリン(0.29g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(31mg)をトルエン(31ml)に混

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=1:1\*ethylacetate\*ethylacetate:ethanol=20:1), 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (4 -phenyl -1H-imidazole -1- yl) phenyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine and the N- (2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -ylidene) - 2 - it acquired mixture of (4 -phenyl -1H-imidazole -1- yl) aniline (391 mg) as pale yellow solid.

Melting mixture which it acquires in methanol (10 ml), cyano tri hydro sodium borate (125 mg) and it added acetic acid (0.5 ml) with 0 deg C.

mixture 18 hours was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (150 ml), saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (30 ml), water (30 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:hexane:ethylacetate=1:1\*ethylacetate:ethanol=10:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether jp11, 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - (4 -phenyl -1H-imidazole -1- yl) phenyl] - 5,6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 122) (106 mg) as colorless crystal.

mp249-252deg C (Disassembly).

elemental analysis values

$C_{24}H_{24}N_6$  doing

Calcd:C, 72.70;H, 6.10;N, 21.20.

Found:C, 72.45;H, 6.12;N, 21.18.

$^1\text{H-nmr}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ); $\delta$  1.91 - 2.10 (2 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.12 (3 H, s), 3.30 - 3.34 (2 H, m), 3.73 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.56 (1 H, q, J=5.4Hz), 6.84 (1 H, td, J=7.1, 2.4Hz), 6.95 (1 H, d, J=7.5Hz), 7.18 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 7.22 - 7.29 (2 H, m), 7.34 - 7.43 (3 H, m), 7.61 (1 H, d, J=1.5Hz), 7.75 - 7.79 (2 H, m), 7.92 (1 H, s).

【0151】

Working Example 123

(Production of compound 123)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on (286 mg, 1.61mmol), N- (3 -aminopropyl) -N- methylaniline (0.29 g) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (31 mg) was mixed

合させた。

混合物を 125 deg C で 23 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(98mg)を加えた。

混合物を室温で 1 時間撹拌した。

アセトン(2.0ml)を加え、室温で 5 分間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(50 ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1)で精製し、N<sup>1</sup>-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N<sup>3</sup>-メチル-N<sup>3</sup>-フェニル-1,3-プロパンジアミン(化合物 123)(405mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.82-1.93(2H,m), 2.48(3H,s), 2.70(2H,t,J=6.8Hz), 2.90(3H,s), 3.15(3H,s), 3.23(1H,tt,J=12.6,4.1Hz), 3.39(2H,t,J=6.9Hz), 3.56(1H,td,J=11.6,4.5Hz), 3.64(1H,t,J=3.6Hz), 6.66-6.72(3H,m), 7.19-7.26(2H,m), 7.85(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1599,1557,1508,1420,1406,1366,1339,748cm<sup>-1</sup>.

#### 【0152】

##### 実施例 124

##### (化合物 124 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(914mg、5.16mmol)、3-ニトロアニリン(2.14g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(98mg)をトルエン(50ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 23.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(250ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

to toluene (31 ml ).

mixture 23 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ).

sodium borohydride \* (98 mg ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including acetone (2.0 ml ), 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),water (75 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 ), N<sup>1</sup>- (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N<sup>3</sup>-methyl -N<sup>3</sup>-phenyl -1, 3- propanediamine it acquired (compound 123 ) (405 mg ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>-H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.76 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.82 - 1.93 (2 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 2.70 (2 H, t, J=6.8Hz ), 2.90 (3 H, s ), 3.15(3 H, s ), 3.23 (1 H, tt, J=12.6, 4.1Hz ), 3.39 (2 H, t, J=6.9Hz ), 3.56 (1 H, td, J=11.6, 4.5Hz ), 3.64 (1 H, t, J=3.6Hz ), 6.66 - 6.72 (3 H, m ), 7.19 - 7.26(2 H, m ), 7.85 (1 H, s ), NH has not done identification .

IR (KBr ) 1,599,155,715,081,420,140,613,661,339,748 cm<sup>-1</sup>.

#### [0152]

##### Working Example 124

##### (Production of compound 124 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (914 mg , 5.16mmol ) , 3 -nitroaniline (2.14 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (98 mg )was mixed to toluene (50 ml ) .

mixture 23.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (250 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (30 ml ), thewater (30 ml ) and you washed with saturated saline (30

l)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(17ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(34ml)及び亜鉛(5.16g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(200ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1→1:2)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-1,3-ベンゼンジアミン(化合物 124)(143mg)をオレンジ色結晶として得た。

mp170-171 deg C.

元素分析値  $C_{15}H_{19}N_5 \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd:C,66.44;H,7.14;N,25.83.

Found:C,66.34;H,7.14;N,25.59.

$^1H$ -NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.89-2.16(2H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.25-3.51(2H,m), 3.60(3H,br), 4.50(1H,br), 6.02(1H,t,J=2.2Hz), 6.12(2H,dt,J=7.8,1.2Hz), 6.99(1H,t,J=8.0Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1601,1559,1518,1497,1424,1403,1341,1209cm<sup>-1</sup>.

[0153]

実施例 125

(化合物 125 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(288mg, 1.63mmol)、2-[(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)オキシ]アニリン(1.04g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(31mg)をトルエン(16ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 20 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20m

ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (17 ml).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (34 ml ) and zinc (5.16 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (200 ml ), the water (100 ml ) and it washed with saturated saline (75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukurotomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*1:1\*1:2 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- (2 and 8 -dimethyl -5; 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) - 1 and 3-benzene diamine it acquired (compound 124 ) (143 mg ) as orange crystal .

mp170-171deg C.

elemental analysis values

$C_{15}H_{19}N_5 \cdot 0.1H_2O$

doing

Calcd:C, 66.44;H, 7.14;N, 25.83.

Found:C, 66.34;H, 7.14;N, 25.59.

$^1H$ -nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.89 - 2.16 (2 H, m ), 2.49 (3 H, s ), 3.17 (3 H, s ), 3.25 - 3.51 (2 H, m ), 3.60(3 H, br ), 4.50 (1 H, br ), 6.02 (1 H, t, J=2.2Hz ), 6.12 (2 H, dt, J=7.8, 1.2Hz ), 6.99 (1 H, t, J=8.0Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr) 1601, 1559, 1518, 1497, 1424, 1403, 1341 and 1209 cm<sup>-1</sup>.

[0153]

Working Example 125

(Production of compound 125 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (288 mg , 1.63mmol ), 2 - [ (2 -methyl -1, 3- benzothiazole -5-yl ) oxy ] aniline (1.04 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (31 mg ) was mixed to toluene (16 ml ).

mixture 20 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ),

1)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(6.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(12ml)及び亜鉛(1.63g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=5:1)で精製し、さらにエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジメチル-N-[2-[(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 125)(198mg)を無色結晶として得た。

mp124-129 deg C.

元素分析値  $C_{23}H_{23}N_5OS \cdot 0.2H_2O$  として

Calcd: C, 65.60; H, 5.60; N, 16.63.

Found: C, 65.53; H, 5.67; N, 16.72.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.95-2.08(2H, m), 2.46(3H, s), 2.81(3H, s), 3.09(3H, s), 3.27-3.36(2H, m), 4.23(1H, d, J=7.2Hz), 4.56(1H, q-like), 6.6-6.73(1H, m), 6.88(2H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 7.03(1H, dd, J=8.8, 2.2Hz), 7.08(1H, t, J=7.0Hz), 7.46(1H, d, J=2.2Hz), 7.69(1H, d, J=8.6Hz), 7.98(1H, s). IR (KBr) 1599, 1559, 1512, 1443, 1194, 1132  $cm^{-1}$ .

#### [0154]

##### 実施例 126

(化合物 126 の製造)&実施例 127(化合物 127 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミンをキラルカラム(OJ、展開液:ヘキサン:エタノール=1:1)で分割した。

保持時間小(化合物 126):  $[\alpha]_D^{20} = -73.1^\circ$  (c=0.1 015in メタノール).

thewater (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (6.0 ml ).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (12 ml ) and zinc (1.63 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (150 ml ), thewater (100 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate \*ethylacetate :methanol =5:1 ), furthermore did recrystallization with ether -diisopropyl ether jp11 , 2 and 8 -dimethyl -N- [2 - [ (2 -methyl -1, 3- benzothiazole -5-yl ) oxy ] phenyl ] - 5,6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 125 ) (198 mg ) as colorless crystal .

mp124-129deg C.

elemental analysis values

$C_{23}H_{23}N_5OS$

$\cdot 0.2H_2O$  doing

Calcd: C, 65.60; H, 5.60; N, 16.63.

Found: C, 65.53; H, 5.67; N, 16.72.

$^1H$ -nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.95 - 2.08 (2 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.81 (3 H, s ), 3.09 (3 H, s ), 3.27 - 3.36(2 H, m ), 4.23 (1 H, d, J=7.2Hz ), 4.56 (1 H, q-like ), 6.66 - 6.73 (1 H, m ), 6.88 (2 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 7.03 (1 H, dd, J=8.8, 2.2Hz ), 7.08 (1 H, t, J=7.0Hz ), 7.46(1 H, d, J=2.2Hz ), 7.69 (1 H, d, J=8.6Hz ), 7.98 (1 H, s ). IR (KBr ) 1599, 1559, 1512, 1443, 1194 and 1132  $cm^{-1}$ .

#### [0154]

##### Working Example 126

(Production of compound 126 ) & Working Example 127 (Production of compound 127 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine was divided with chiral column (OJ, developing liquid :hexane :ethanol =1:1 ).

retention time small (compound 126 ):  $[\alpha]_D^{20} = -73.1^\circ$  (c=0.1 015inmethanol )

保持時間大(化合物 127):  $[\alpha]_D^{20} = +83.2^\circ$  (c=0.1 050in メタノール).

【0155】

#### 実施例 128

(化合物 128 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(293mg、1.65mmol)、トリプタミン(291 mg)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(31mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 18 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(100mg)を加えた。

混合物を室温で 3.5 時間撹拌した。

アセトン(2.0ml)を加え、室温で 5 分間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル:酢酸エチル:メタノール=6:1 及び塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 128)(160mg)を無色結晶として得た。

mp158-159 deg C.

元素分析値  $C_{19}H_{23}N_5$  として

Calcd: C, 71.00; H, 7.21; N, 21.79.

Found: C, 70.64; H, 7.19; N, 21.85.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.79-1.95(2H, m), 2.54(3H, s), 2.94-3.04(4H, m), 3.13(3H, s), 3.19(1H, tt, J=12.6, 4.3Hz), 3.55(1H, td, J=11.3, 4.7Hz),

0.15inmethanol).

retention time large (compound 127):  $[\alpha]_D^{20} = +83.2^\circ$  (c=0.1 050inmethanol).

【0155】

#### Working Example 128

(Production of compound 128)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (293 mg , 1.65mmol ), tryptamine (291 mg ) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (31 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 18 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ).

sodium borohydride \* (100 mg ) was added.

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature .

Including acetone (2.0 ml ), 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ), water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii ](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =6:1 and basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- [2 - (1 H-indole -3- yl ) ethyl ] -2 and 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 128 ) (160 mg ) as colorless crystal .

mp158-159deg C.

elemental analysis values

C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub> doing

Calcd: C, 71.00; H, 7.21; N, 21.79.

Found: C, 70.64; H, 7.19; N, 21.85.

$^1H$ -nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.79 - 1.95 (2 H , m ) , 2.54 (3 H , s ) , 2.94 - 3.04 (4 H , m ) , 3.13 (3 H , s ) , 3.19 (1 H , tt , J=12.6 , 4.3Hz ) , 3.55 (1 H , td ,

3.68(1H,t,J=3.8Hz), 7.01(1H,d,J=2.2Hz), 7.15(1H,td,J=7.3,1.5Hz), 7.19(1H,td,J=7.5,1.6Hz), 7.33-7.37(1H,m), 7.59-7.63(1H,m), 7.78(1H,s), 8.06(1H,br), 脂肪族 NH は同定していない。

IR(KBr)1601,1559,1524,1456,1435,1406,1339,741 $\text{cm}^{-1}$ .

#### [0156]

##### 実施例 129

##### (化合物 129 の製造)

N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-1,3-ベンゼンジアミン(113 mg, 0.42mmol)を THF(4.5ml)に溶解させ、ピリジン(0.050ml)及び 3-クロロベンゾイルクロリド(0.065 ml)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、3-クロロ-N-[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]安息香酸アミド(化合物 129)(106mg)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.04(2H,br), 2.48(3H,s), 3.19(3H,s), 3.40-3.50(3H,m), 4.54(1H,br), 6.46(1H,d,J=8.6Hz), 6.80(1H,d,J=7.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.3Hz), 7.32-7.53(3H,m), 7.75(1H,d,J=7.0Hz), 7.85-7.94(1H,m), 8.03(1H,s+1H,br).

IR(KBr)1653,1609,1557,1408,733 $\text{cm}^{-1}$ .

#### [0157]

##### 実施例 130

##### (化合物 130 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(307mg, 1.73mmol)、2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)アニリン(1.10g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(33mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 15 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

J=11.3, 4.7Hz), 3.68 (1 H, t, J=3.8Hz), 7.01 (1 H, d, J=2.2Hz), 7.15 (1 H, td, J=7.3, 1.5Hz), 7.19 (1 H, td, J=7.5, 1.6Hz), 7.33 - 7.37 (1 H, m), 7.59 - 7.63 (1 H, m), 7.78 (1 H, s), 8.06 (1 H, br), aliphatic NH has not done identification.

IR (KBr) 1,601,155,915,241,456,143,514,061,339,741  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [0156]

##### Working Example 129

##### (Production of compound 129)

N- (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) - 1 and 3 -benzene diamine melting (113 mg , 0.42mmol ) in THF (4.5 ml ), it added pyridine (0.050 ml ) and 3 -chlorobenzoyl chloride (0.065 ml ).

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , water (50 ml ) and you washed with saturated saline (30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), 3 -chloro -N- it acquired [3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] benzoic acid amide (compound 129 ) (106 mg ) as amorphous .

$^1\text{H-nmr}$  (200 MHz ,  $\text{CDCl}_3$ ); $\delta$  2.04 (2 H, br ), 2.48 (3 H, s ), 3.19 (3 H, s ), 3.40 - 3.50 (3 H, m ), 4.54 (1 H, br ), 6.46(1 H, d, J=8.6Hz ), 6.80 (1 H, d, J=7.8Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.3Hz ), 7.32 - 7.53 (3 H, m ), 7.75 (1 H, d, J=7.0Hz ), 7.85 - 7.94 (1 H, m ), 8.03(1 H, s+1H, br ).

IR (KBr) 1,653,160,915,571,408,733  $\text{cm}^{-1}$ .

#### [0157]

##### Working Example 130

##### (Production of compound 130)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (307 mg , 1.73mmol ), 2 - (4 -phenyl -1- piperazinyl ) aniline (1.10 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (33 mg ) was mixed to toluene (18 ml ).

mixture 15 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).



有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を THF(8.0ml)に溶解させた。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)及び亜鉛(1.73g)を加えた。

混合物を 70 deg C で 6 時間撹拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2,8-ジメチル-N-[2-(4-フェニル-1-ピペラジニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 130)(334mg)を淡黄色結晶として得た。

mp160-162 deg C.

元素分析値  $C_{25}H_{30}N_6 \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd: C, 72.12; H, 7.31; N, 20.18.

Found: C, 72.00; H, 7.34; N, 20.21.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.04-2.07(2H, m), 2.49(3H, s), 3.01-3.03(4H, m), 3.18(3H, s), 3.25(4H, br), 3.38-3.45(2H, m), 4.54(1H, q, J=6.2Hz), 4.88(1H, d, J=7.4Hz), 6.73-6.97(5H, m), 7.08(2H, t, J=7.7Hz), 7.23-7.31(2H, m), 8.03(1H, s).

IR(KBr) 1597, 1557, 1505, 1437, 1422, 1406, 1325, 1231, 737  $cm^{-1}$ .

[0158]

実施例 131

(化合物 131 の製造)&実施例 132(化合物 132 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(370mg, 2.09mmol)、3-[(3-アミノフェニル)スルファニル]プロピオン酸エチル(1.41g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(40mg)をトルエン(30ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 14.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the THF (8.0 ml ) .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (16 ml ) and zinc (1.73 g ) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite , after adding ethylacetate (100 ml ) , the water (100 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatografii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 2 and 8 -dimethyl -N- [ 2 - (4 -phenyl -1- piperazinyl ) phenyl ] - 5,6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 130 ) (334 mg ) as pale yellow crystal .

mp160-162deg C.

elemental analysis values

$C_{25}H_{30}N_6 \cdot 0.1$

$H_2O$  doing

Calcd: C, 72.12; H, 7.31 ; N, 20.18.

Found: C, 72.00; H, 7.34; N, 20.21.

$^1H$ -nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$  ) ;  $\delta$  2.04 - 2.07 (2 H , m ) , 2.49 (3 H , s ) , 3.01 - 3.03 (4 H , m ) , 3.18 (3 H , s ) , 3.25(4 H , br ) , 3.38 - 3.45 (2 H , m ) , 4.54 (1 H , q , J=6.2Hz ) , 4.88 (1 H , d , J=7.4Hz ) , 6.73 - 6.97 (5 H , m ) , 7.08 (2 H , t , J=7.7Hz ) , 7.23 - 7.31 (2 H , m ) , 8.03 (1 H , s ) .

IR (KBr ) 15,971,557,150,514,371,422,140,613,251,231,737  $cm^{-1}$ .

[0158]

Working Example 131

(Production of compound 131 ) & Working Example 132 (Production of compound 132 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (370 mg , 2.09mmol ) , 3 - [ (3 -amino phenyl ) sulfanyl ] ethyl propionate (1.41 g ) and the p-toluenesulfonic acid monohydrate (40 mg ) was mixed to toluene (30 ml ) .

mixture 14.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をエタノール(20ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(474mg)を加えた。

混合物を室温で 17 時間攪拌した。

アセトン(4.0ml)を加え、室温で 5 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、3-[[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]プロピオン酸エチル(化合物 131)(104mg)を黄色オイルとして得た。

また、3-[[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]-1-プロパノール(化合物 132)(138mg)は酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、淡黄色結晶として得た。

3-[[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]プロピオン酸エチル

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25(3H,t,J=7.1Hz), 1.86-2.17(2H,m), 2.49(3H,s), 2.64(2H,t,J=7.5 Hz), 3.15(2H,t,J=7.4Hz), 3.18(3H,s), 3.27-3.64 (2H,m), 3.73-3.79(1H,m), 4.14(2H,q,J=7.2Hz), 4.52(1H,br), 6.51(1H,dd,J=7.9,2.1Hz), 6.67(1H, t,J=1.8Hz), 6.74(1H,d,J=7.4Hz), 7.13(1H,t,J=7.9Hz), 8.00(1H,s).

IR(KBr)1732,1590,1559,1520,1480,1408,1372,1327,1242,1196cm<sup>-1</sup>.

3-[[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]-1-プロパノール

mp147-150 deg C.

元素分析値 C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS•0.6H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,60.85;H,7.15;N,15.77.

ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the ethanol (20 ml ).

sodium borohydride \* (474 mg ) was added.

mixture 17 hours was agitated with room temperature .

Including acetone (4.0 ml ), 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),water (50 ml ) and it washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii ](hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1\*1:1\*1:2\*ethylacetate ), 3 - it acquired [[3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] sulfanyl ] ethyl propionate (compound 131 ) (104 mg ) as yellow oyl .

In addition, 3 - [[3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] sulfanyl ] - 1 -propanol (compound 132 ) (138 mg ) did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jpl1 ,acquired as pale yellow crystal .

3 - [[3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] sulfanyl ] ethyl propionate

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.25 (3 H , t , J=7.1Hz ) , 1.86 - 2.17 (2 H , m ) , 2.49 (3 H , s ) , 2.64 (2 H , t , J=7.5Hz ) , 3.15 (2 H , t , J=7.4Hz ) , 3.18(3 H , s ) , 3.27 - 3.64 (2 H , m ) , 3.73 - 3.79 (1 H , m ) , 4.14 (2 H , q , J=7.2Hz ) , 4.52 (1 H , br ) , 6.51 (1 H , dd , J=7.9 , 2.1Hz ) , 6.67 (1 H , t , J=1.8Hz ) , 6.74 (1 H , d , J=7.4Hz ) , 7.13 (1 H , t , J=7.9Hz ) , 8.00 (1 H , s ) .

IR (KBr ) 1732 , 1590 , 1559 , 1520 , 1480 , 1408 , 1372 , 1327 , 1242 and 1196 cm<sup>-1</sup>.

3 - [[3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] sulfanyl ] - 1 -propanol

mp147-150deg C.

elemental analysis values

C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>OS\*0.6H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 60.85;H, 7.15;N, 15.77.

Found: C, 60.79; H, 6.79; N, 15.49.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-2.15(4H, m), 2.49(3H, s), 3.01(2H, t, J=7.2Hz), 3.18(3H, s), 3.29-3.54(2H, m), 3.76(2H, t, J=6.3Hz+1H, br), 4.52(1H, br), 6.49(1H, dd, J=7.7, 1.9Hz), 6.66(1H, t, J=2.0Hz), 6.74(1H, d, J=7.6Hz), 7.12(1H, t, J=7.8Hz), 7.99(1H, s), OH は同定していない.

IR(KBr) 1591, 1557, 1518, 1478, 1427, 1408, 1327 cm<sup>-1</sup>.

【0159】

実施例 133

(化合物 133 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(368mg, 2.08mmol)、3-[(4-フェノキシブチル)スルファニル]アニリン(1.70g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(40mg)をトルエン(20ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 18 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をエタノール(20ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(157mg)を加えた。

混合物を室温で 17 時間撹拌した。

アセトン(4.0ml)を加え、室温で 5 分間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[(4-フェノキシブチル)スルファニル]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 133)(153mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82-2.14(6H, m), 2.49(3H, s), 2.98(2H, t, J=6.7Hz), 3.17(3H, s), 3.23-3.51(2H, m), 3.73(1H, br), 3.97(2H, t, J=5.7Hz), 4.50(1H, br), 6.48(1H, dd, J=8.0, 2.2Hz), 6.63(1H, t, J=1.8Hz), 6.71(1H, dt, J=7.8, 0.8Hz), 6.84-6.9

Found: C, 60.79; H, 6.79; N, 15.49.

<sup>1</sup>H-NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83 - 2.15 (4 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.01 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.18 (3 H, s), 3.29 - 3.54 (2 H, m), 3.76 (2 H, t, J=6.3Hz + 1H, br), 4.52 (1 H, br), 6.49 (1 H, dd, J=7.7, 1.9Hz), 6.66 (1 H, t, J=2.0Hz), 6.74 (1 H, d, J=7.6Hz), 7.12 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.99 (1 H, s), the OH has not done identification.

IR (KBr) 1591, 1557, 1518, 1478, 1427, 1408 and 1327 cm<sup>-1</sup>.

【0159】

Working Example 133

(Production of compound 133)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (368 mg , 2.08mmol ), 3 - [ (4 -phenoxy butyl ) sulfanyl ] aniline (1.70 g ) and the p-toluenesulfonic acid monohydrate (40 mg ) was mixed to toluene (20 ml ).

mixture 18 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the ethanol (20 ml ).

sodium borohydride \* (157 mg ) was added.

mixture 17 hours was agitated with room temperature .

Including acetone (4.0 ml ), 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ), water (50 ml ) and it washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =2:1\*1:2 ), 2 and 8 -dimethyl -N- [3 - [ (4 -phenoxy butyl ) sulfanyl ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 133 ) (153 mg ) as yellow oyl .

<sup>1</sup>H-NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82 - 2.14 (6 H, m), 2.49 (3 H, s), 2.98 (2 H, t, J=6.7Hz), 3.17 (3 H, s), 3.23 - 3.51 (2 H, m), 3.73 (1 H, br), 3.97 (2 H, t, J=5.7Hz), 4.50 (1 H, br), 6.48 (1 H, dd, J=8.0, 2.2Hz), 6.63 (1 H, t, J=1.8Hz), 6.71 (1 H, dt, J=7.8, 0.8Hz), 6.84 -

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5.00 (3H, m), 7.11 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 8.00 (1H, s).

IR (KBr) 1590, 1559, 1520, 1497, 1476, 1424, 1406, 1339, 1325, 1244, 756, 693 cm<sup>-1</sup>.

## 【0160】

## 実施例 134

## (化合物 134 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(299mg、1.69mmol)、4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホンアミド(507mg)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(35ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 15.5 時間撹拌した。

反応の進行が遅かったため、エタノール(15ml)を加え、125 deg C で 25 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(15ml)に溶解させた。

水素化ホウ素ナトリウム(128mg)を加えた。

混合物を室温で 20 時間撹拌した。

アセトン(2.0ml)を加え、室温で 5 分間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=8:1)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、4-[2-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]エチル]ベンゼンスルホンアミド(化合物 134)(185 mg)を淡黄色結晶として得た。

mp 169-172 deg C.

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S・0.25H<sub>2</sub>O とし  
て

Calcd: C, 55.79; H, 6.47; N, 19.14.

elemental analysis values

C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S・0.25H<sub>2</sub>O  
doing

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 6.95 (3 H, m), 7.11 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.20 - 7.30 (2 H, m), 8.00 (1 H, s).

IR (KBr)

1,590, 155, 915, 201, 497, 147, 614, 241, 406, 133, 913, 251, 244, 756, 693 cm<sup>-1</sup>.

## 【0160】

## Working Example 134

## (Production of compound 134)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (299 mg , 1.69mmol ) , 4 - (2 -aminoethyl ) [benzensurhoneamido ] (507 mg ) and p-toluenesulfonic acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (35 ml ) .

mixture 15.5 hours was agitated with 125 deg C.

Because advance of reaction is slow, 25 hours it agitated with 125 deg C including ethanol (15 ml ) .

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (15 ml ) .

sodium borohydride \* (128 mg ) was added.

mixture 20 hours was agitated with room temperature .

Including acetone (2.0 ml ) , 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ) , water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatografii ] (basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =8:1 ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate , 4 - it acquired [2 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] ethyl ] [benzensurhoneamido ] (compound 134 ) (185 mg ) as pale yellow crystal .

mp 169-172 deg C.

Calcd: C, 55.79; H, 6.47; N, 19.14.

Found: C, 55.80; H, 6.48; N, 19.19.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-1.89 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.82-2.88 (2H, m), 2.91-2.99 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.23 (1H, dt, J=12.0, 4.5 Hz), 3.53 (1H, ddd, J=12.6, 9.3, 5.6 Hz), 3.66 (1H, t, J=4.1 Hz), 5.17 (2H, br), 7.34 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1H, s), 7.85 (2H, d, J=8.7 Hz), NH は同定していない.

IR (KBr) 1601, 1559, 1524, 1408, 1335, 1159 cm<sup>-1</sup>.

# [0161]

## 実施例 135

(化合物 135 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(195mg, 1.10mmol)、3-(シクロヘキシルオキシ)アニリン(315mg)及び p-トルエンスルホン酸-水合物(21mg)をトルエン(11ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 40.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(138mg)及び酢酸(0.20ml)を加えた。

混合物を室温で 19 時間撹拌した。

アセトン(2.0ml)を加え、室温で 5 分間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(シクロヘキシルオキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 135)(73mg)を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24-1.58 (6H, m), 1.78-1.80 (2H, m), 1.91-2.16 (4H, m), 2.49 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.25-3.36 (1H, m), 3.43-3.52 (1H, m), 3.2-3.6 (1H, br), 4.16-4.24 (1H, m), 4.51 (1H, t,

Found: C, 55.80; H, 6.48; N, 19.19.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83 - 1.89 (2 H, m), 2.44 (3 H, s), 2.82 - 2.88 (2 H, m), 2.91 - 2.99 (2 H, m), 3.14 (3 H, s), 3.23 (1 H, dt, J=12.0, 4.5 Hz), 3.53 (1 H, ddd, J=12.6, 9.3, 5.6 Hz), 3.66 (1 H, t, J=4.1 Hz), 5.17 (2 H, br), 7.34 (2 H, d, J=8.4 Hz), 7.64 (1 H, s), 7.85 (2 H, d, J=8.7 Hz), NH has not done identification.

IR (KBr) 1601, 1559, 1524, 1408, 1335 and 1159 cm<sup>-1</sup>.

# [0161]

## Working Example 135

(Production of compound 135)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (195 mg , 1.10mmol ) , 3 - (cyclohexyloxy group ) aniline (315 mg ) and the p-toluenesulfonic acid monohydrate (21 mg ) was mixed to toluene (11 ml ).

mixture 40.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (138 mg ) and acetic acid (0.20 ml ) was added.

mixture 19 hours was agitated with room temperature .

Including acetone (2.0 ml ) , 5 min it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ) , water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukurotomatogurafii ] (hexane :ethylacetate =2:1 \*ethylacetate ) , N- [3 - (cyclohexyloxy group ) phenyl ] -2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 135 ) (73 mg ) as yellow amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 - 1.58 (6 H, m), 1.78 - 1.80 (2 H, m), 1.91 - 2.16 (4 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.18 (3 H, s), 3.25 - 3.36 (1 H, m), 3.43 - 3.52 (1 H, m), 3.2 - 3.6 (1 H, br), 4.16 - 4.24 (1 H, m), 4.51

J=4.4Hz), 6.23-6.33(3H,m), 7.08(1H,t,J=8.3Hz), 8.00(1H,s).

IR(KBr)2934,2857,1601,1559,1516,1495,1406,1339,1198,1161 $\text{cm}^{-1}$ .

# [0162]

## 実施例 136

### (化合物 136 の製造)

3-[[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]プロピオン酸エチル(92mg, 0.24mmol)を THF-メタノール(2:1, 3.0ml)に溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(1.0ml)を加えた。

混合物を室温で終夜撹拌した。

反応混合物を酢酸で中和した後、減圧下、濃縮した。

酢酸エチル(50ml)及び少量の水を加えた。

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、3-[[3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]スルファニル]プロピオン酸(化合物 136)(74mg)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02-2.05(4H,m), 2.52(3H,s), 2.58(2H,t,J=7.0Hz), 3.11(2H,t,J=7.0Hz), 3.23(3H,s), 3.50(1H,br), 4.49(1H,br), 6.46(1H,d,J=8.0Hz), 6.69-6.71(2H,m), 7.05(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s),  $\text{CO}_2\text{H}$  は同定していない。

# [0163]

## 実施例 137

### (化合物 137 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(298mg, 1.68mmol)、3-(2-プロポキシエトキシ)アニリン(1.26g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 19.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

(1 H, t, J=4.4Hz), 6.23 - 6.33 (3 H, m), 7.08 (1 H, t, J=8.3Hz), 8.00 (1 H, s).

IR (KBr) 2934, 2857, 1601, 1559, 1516, 1495, 1406, 1339, 1198 and 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

# [0162]

## Working Example 136

### (Production of compound 136)

3 - Melting [[3 - [(2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] sulfanyl ] ethyl propionate (92 mg , 0.24mmol ) in THF -methanol (2: 13.0 ml ), it added 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (1.0 ml ).

mixture overnight stirring was done with room temperature .

After neutralizing reaction mixture with acetic acid , under vacuum , it concentrated.

ethylacetate (50 ml ) and water of trace was added.

It dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , 3 - it acquired [[3 - [(2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] sulfanyl ] propanoic acid (compound 136 ) (74 mg ) as amorphous .

$^1\text{H-nmr}$  (200 MHz ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.02 - 2.05 (4 H, m ), 2.52 (3 H, s ), 2.58 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.11 (2 H, t, J=7.0Hz ), 3.23 (3 H, s ), 3.50 (1 H, br ), 4.49 (1 H, br ), 6.46 (1 H, d, J=8.0Hz ), 6.69 - 6.71 (2 H, m ), 7.05 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.03 (1 H, s ),  $\text{CO}_2\text{H}$  has not done identification .

# [0163]

## Working Example 137

### (Production of compound 137)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (298 mg , 1.68mmol ), 3 - (2 -propoxy ethoxy ) aniline (1.26 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ).

mixture 19.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ), the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ).

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(211mg)及び酢酸(0.50ml)を加えた。

混合物を室温で14時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)及び飽和食塩水(25ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物137)(430mg)を黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93(3H,t,J=7.5Hz), 1.63(2H,sextet,J=7.2Hz), 1.90-2.19(2H,m), 2.49(3H,s), 3.18(3H,s), 3.26-3.47(2H,m), 3.49(2H,t,J=7.0Hz), 3.68(1H,d,J=6.6Hz), 3.77(2H,t,J=5.0Hz), 4.10(2H,t,J=4.8Hz), 4.51(1H,q-like), 6.26-6.34(3H,m), 7.09(1H,t,J=8.5Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1599,1559,1518,1424,1406,1200,1165,1125cm<sup>-1</sup>.

[0164]

実施例138

(化合物138の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(295mg、1.66mmol)、1-(2-アミノフェニル)-4-(4-クロロフェニル)-4-ピペリジノール(2.02g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(20ml)に混合させた。

混合物を125 deg Cで27時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をTHF(10ml)に溶解させた。

1規定水酸化ナトリウム水溶液(16ml)及び亜鉛(1.66g)を加えた。

混合物を70 deg Cで6時間攪拌した。

反応混合物をセライトで濾過し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

cyano tri hydro sodium borate (211 mg) and acetic acid (0.50 ml) was added.

mixture 14 hours was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (150 ml), saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml) and it washed with saturated saline (25 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate =2:1\*ethylacetate), 2 and 8 -dimethyl -N- [3 - (2 -propoxy ethoxy) phenyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 137) (430 mg) as yellow oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3 H, t, J=7.5Hz), 1.63 (2 H, sextet, J=7.2Hz), 1.90 - 2.19 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.18 (3 H, s), 3.26- 3.47 (2 H, m), 3.49 (2 H, t, J=7.0Hz), 3.68 (1 H, d, J=6.6Hz), 3.77 (2 H, t, J=5.0Hz), 4.10 (2 H, t, J=4.8Hz), 4.51 (1 H, q-like), 6.26 - 6.34 (3 H, m), 7.09 (1 H, t, J=8.5Hz), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1599, 1559, 1518, 1424, 1406, 1200, 1165 and 1125 cm<sup>-1</sup>.

[0164]

Working Example 138

(Production of compound 138)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5 (6 H) -on (295 mg, 1.66mmol), 1 - (2 -amino phenyl) - 4 - (4 -chlorophenyl) - 4 - piperidinol (2.02 g) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg) was mixed to toluene (20 ml).

mixture 27 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml), the water (20 ml) and you washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the THF (10 ml).

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (16 ml) and zinc (1.66 g) was added.

mixture 6 hours was agitated with 70 deg C.

It filtered reaction mixture with celite, after adding ethylacetate (100 ml), the water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、4-(4-クロロフェニル)-1-[2-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェニル]-4-ピペリジノール(化合物 138)(157mg)を無色結晶として得た。

mp191-193 deg C.

元素分析値  $C_{26}H_{30}ClN_5O \cdot 0.33H_2O$  として

Calcd: C, 66.45; H, 6.58; N, 14.90.

Found: C, 66.58; H, 6.33; N, 14.61.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.60(1H, br), 1.79-2.17(6H, m), 2.49(3H, s), 2.90-2.95(2H, m), 3.05-3.19(2H, m), 3.19(3H, s), 3.41(2H, t, J=5.7Hz), 4.55(1H, q, J=7.0Hz), 4.84(1H, d, J=7.2Hz), 6.72-6.79(2H, m), 7.06(1H, t, J=7.7Hz), 7.16(1H, d, J=8.2Hz), 7.31(2H, d, J=8.4Hz), 7.45(2H, d, J=8.4Hz), 8.02(1H, s).

IR(KBr) 1597, 1557, 1509, 1435, 1406, 735  $cm^{-1}$ .

#### 【0165】

##### 実施例 139

(化合物 139 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(296mg, 1.67mmol)、2-(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルメチル)アニリン(全量)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17 ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 29.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(210mg)及び酢酸(0.50ml)を加えた。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 4 - (4 -chlorophenyl ) - 1 - [2 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenyl ] - 4-piperidinol it acquired (compound 138 ) (157 mg ) as colorless crystal .

mp191-193deg C.

elemental analysis values

$C_{26}H_{30}ClN_5O \cdot 0.33H_2O$  doing

Calcd: C, 66.45; H, 6.58; N, 14.90.

Found: C, 66.58; H, 6.33; N, 14.61.

$^1H$ -nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.60 (1 H , br ) , 1.79 - 2.17 (6 H , m ) , 2.49 (3 H , s ) , 2.90 - 2.95 (2 H , m ) , 3.05 - 3.19 (2 H , m ) , 3.19 (3 H , s ) , 3.41 (2 H , t , J=5.7Hz ) , 4.55 (1 H , q , J=7.0Hz ) , 4.84 (1 H , d , J=7.2Hz ) , 6.72 - 6.79 (2 H , m ) , 7.06 (1 H , t , J=7.7Hz ) , 7.16 (1 H , d , J=8.2Hz ) , 7.31 (2 H , d , J=8.4Hz ) , 7.45 (2 H , d , J=8.4Hz ) , 8.02 (1 H , s ) .

IR (KBr ) 15,971,1557,150,914,351,406,735  $cm^{-1}$ .

#### [0165]

##### Working Example 139

(Production of compound 139 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (296 mg , 1.67mmol ) , 2 - (1 and 3 -benzothiazole -2- yl methyl ) aniline (total amount ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ) .

mixture 29.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml ) , the water (20 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (10 ml ) .

cyano tri hydro sodium borate (210 mg ) and acetic acid (0.50 ml ) was added.



混合物を室温で終夜撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル及び塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1→1:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[2-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イルスルファニル)メチル]フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 139)(25mg)を無色結晶として得た。

mp157-158 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71-1.80(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.35(3H,s), 2.77(3H,s), 3.07-3.12(1H,m), 3.23(1H,td,J=11.7,3.0Hz), 4.56(1H,d,J=13.8Hz), 4.61(1H,br), 4.83(1H,d,J=13.8Hz), 5.18(1H,d,J=6.6Hz), 6.70(1H,t,J=7.4Hz), 6.79(1H,d,J=8.1Hz), 7.16-7.37(5H,m), 7.69(1H,d,J=7.5Hz), 7.98(1H,s).

IR(KBr)1601,1559,1520,1454,1427,1404,1312,1005,754,727cm<sup>-1</sup>.

#### 【0166】

##### 実施例 140

(化合物 140 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(297mg, 1.68mmol)、3-アミノ-N-(3-クロロフェニル)安息香酸アミド(1.03g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 24 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)、水(25ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(20ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(211mg)及び酢酸(0.25ml)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。

mixture overnight stirring was done with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ),saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatoguraffi ](hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate and basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1\*1:1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , N- [2 - [ (1 and 3 -benzothiazole -2-yl sulfanyl ) methyl ] phenyl ] - 2 and 8-dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 139 ) (25 mg ) as colorless crystal .

mp157-158deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.71 - 1.80 (1 H , m ) , 2.05 - 2.13 (1 H , m ) , 2.35 (3 H , s ) , 2.77 (3 H , s ) , 3.07 - 3.12 (1 H , m ) , 3.23 (1 H , td , J=11.7 , 3.0Hz ) , 4.56 (1 H , d , J=13.8Hz ) , 4.61 (1 H , br ) , 4.83 (1 H , d , J=13.8Hz ) , 5.18 (1 H , d , J=6.6Hz ) , 6.70 (1 H , t , J=7.4Hz ) , 6.79 (1 H , d , J=8.1Hz ) , 7.16 - 7.37 (5 H , m ) , 7.69 (1 H , d , J=7.5Hz ) , 7.98 (1 H , s ) .

IR (KBr )

16,011,559,152,014,541,427,140,413,121,005,754,727 cm<sup>-1</sup>.

#### [0166]

##### Working Example 140

(Production of compound 140 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (297 mg , 1.68mmol ) , 3 -amino -N-(3 -chlorophenyl ) benzoic acid amide (1.03 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (17 ml ) .

mixture 24 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (150 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml ) , thewater (25 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (20 ml ) .

cyano tri hydro sodium borate (211 mg ) and acetic acid (0.25 ml ) was added.

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(200 ml)を加えた後、水(100ml)及び飽和食塩水(50 ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-(3-クロロフェニル)-3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]安息香酸アミド(化合物 140)(323mg)を黄色アモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{22}H_{22}ClN_5O \cdot 1.25H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{22}H_{22}ClN_5O \cdot 1.25H_2O$  doing

Calcd: C, 61.39; H, 5.74; N, 16.27.

Found: C, 61.34; H, 5.75; N, 16.20.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.04-2.11(2H, m), 2.47(3H, s), 3.20(3H, s), 3.45-3.49(2H, m), 4.12(1H, d,  $J=7.0$ Hz), 4.62(1H, q,  $J=6.2$ Hz), 6.82(1H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.08-7.14(2H, m), 7.22-7.31(3H, m), 7.49(1H, d,  $J=7.6$ Hz), 7.82(1H, t,  $J=1.8$ Hz), 7.89(1H, s), 8.12(1H, s).

【0167】

実施例 141

(化合物 141 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(292mg, 1.65mmol)、3-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)スルファニル]アニリン(1.28 g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(31mg)をトルエン(17ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 23.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)、水(25ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(10ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(207mg)及び酢酸(0.25ml)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (200 ml), water (100 ml) and it washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii] (hexane:ethylacetate = 1:1 \* ethylacetate \* ethylacetate:ethanol = 20:1), N-(3-chlorophenyl) - 3 - it acquired [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] benzoic acid amide (compound 140 ) (323 mg ) as yellow amorphous.

Calcd: C, 61.39; H, 5.74; N, 16.27.

Found: C, 61.34; H, 5.75; N, 16.20.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.04 - 2.11 (2 H, m), 2.47 (3 H, s), 3.20 (3 H, s), 3.45 - 3.49 (2 H, m), 4.12 (1 H, d,  $J=7.0$ Hz), 4.62 (1 H, q,  $J=6.2$ Hz), 6.82 (1 H, d,  $J=8.0$ Hz), 7.08 - 7.14 (2 H, m), 7.22 - 7.31 (3 H, m), 7.49 (1 H, d,  $J=7.6$ Hz), 7.82 (1 H, t,  $J=1.8$ Hz), 7.89 (1 H, s), 8.12 (1 H, s).

[0167]

Working Example 141

(Production of compound 141)

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (292 mg, 1.65mmol), 3 - [ (1 and 3 -benzothiazole -2- yl ) sulfanyl ] aniline (1.28 g) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (31 mg) was mixed to toluene (17 ml).

mixture 23.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml), the water (25 ml) and you washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the methanol (10 ml).

cyano tri hydro sodium borate (207 mg) and acetic acid (0.25 ml) was added.

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (150 ml), water (75 ml) and it washed with saturated saline (50 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[3-[(1,3-ベンゾチアゾール-2-イル)スルファニル]フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 141)(84mg)を無色結晶として得た。

mp168-170 deg C.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.91-1.99(2H, m), 2.42(3H,s), 3.17(3H,s), 3.52(2H,br), 4.70(1 H,br), 6.38(1H,d,J=8.0Hz), 6.92-7.01(2H,m), 7.10(1H,s), 7.28-7.49(3H,m), 7.84(1H,d,J=8.0Hz), 7.93-7.96(2H,m).

[0168]

#### 実施例 142

(化合物 142 の製造)

3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェノール(50mg, 0.185 mmol)、4-(クロロメチル)-3,5-ジメチルイソキサゾール(32mg)及び炭酸カリウム(38mg)を DMF (3.5ml)に混合させ、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(30ml)を加えた後、水(10ml)及び飽和食塩水(10ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[(3,5-ジメチル-4-イソキサゾリル)メトキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 142)(68mg)をアモルファスとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.18(2 H,m), 2.29(3H,s), 2.40(3H,s), 2.48(3H,s), 3.17(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.6,5.0Hz), 3.47(1H,ddd,J=12.9,9.6,3.6Hz), 3.81(1H,br), 4.52(1H,brs), 4.75(2H,s), 6.25(1H,t,J=2.3Hz), 6.32-6.38(2H,m), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 8.00(1H,s).IR(KBr)1597,1559,1520,1495,1424,1406,1339,1188,1161cm<sup>-1</sup>.]

[0169]

#### 実施例 143

(化合物 143 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(299mg, 1.69mmol)、3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]アニリン(840mg)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(32mg)をトルエン(32ml)に混合させた。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did N- [3 - [ (1 and 3 -benzothiazole -2- yl ) sulfanyl ] phenyl ] - 2and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 141 ) (84 mg ) as colorless crystal .

mp168-170deg C.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> ) ;de 1.91 - 1.99 (2 H , m ) , 2.42 (3 H , s ) , 3.17 (3 H , s ) , 3.52 (2 H , br ) , 4.70 (1 H , br ) , 6.38(1 H , d , J=8.0Hz ) , 6.92 - 7.01 (2 H , m ) , 7.10 (1 H , s ) , 7.28 - 7.49 (3 H , m ) , 7.84 (1 H , d , J=8.0Hz ) , 7.93 - 7.96 (2 H , m ) .

[0168]

#### Working Example 142

(Production of compound 142 )

3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino phenol (50 mg , 0.1 85mmol ) , 4 - (chloromethyl ) - 3 and 5 -dimethyl isoxazole (32 mg ) and mixing potassium carbonate (38 mg ) to DMF (3.5 ml ) , 3 -day period it agitated with room temperature . Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (30 ml ) , water (10 ml ) and it washed with saturated saline (10 ml ) . organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate . Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii ] (hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate ) , 2 and 8 -dimethyl -N- [3 - [ (3 and 5 -dimethyl -4- isooxazolyl ) methoxy ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 142 ) (68 mg ) as amorphous . <sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ;de 1.89 - 2.18 (2 H , m ) , 2.29 (3 H , s ) , 2.40 (3 H , s ) , 2.48 (3 H , s ) , 3.17 (3 H , s ) , 3.32(1 H , dt , J=12.6 , 5.0Hz ) , 3.47 (1 H , ddd , J=12.9 , 9.6 , 3.6Hz ) , 3.81 (1 H , br ) , 4.52 (1 H , brs ) , 4.75 (2 H , s ) , 6.25 (1 H , t , J=2.3Hz ) , 6.32 - 6.38 (2 H , m ) , 7.14(1 H , t , J=8.1Hz ) , 8.00 (1 H , s ) .IR (KBr ) 1597 , 1559 , 1520 , 1495 , 1424 , 1406 , 1339 , 1188and 1161 cm <sup>-1</sup> . ]

[0169]

#### Working Example 143

(Production of compound 143 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (299 mg , 1.69mmol ) , 3 - [ (4 -phenyl -1, 3- thiazole -2- yl ) sulfanyl ] aniline (840 mg ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (32 mg ) was mixed to toluene (32 ml ) .

混合物を 125 deg C で 23 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)、水(25ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(15ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(212mg)及び酢酸(0.25ml)を加えた。

混合物を室温で 3 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)スルファニル]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 143)(283mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{24}H_{23}N_5S_2 \cdot H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{24}H_{23}N_5S_2 \cdot H_2O$  doing

Calcd: C, 62.18; H, 5.44; N, 15.11.

Found: C, 62.20; H, 5.57; N, 14.92.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.92-2.12(2H, m), 2.46(3H, s), 3.16(3H, s), 3.28-3.52(2H, m), 4.50(1H, br), 4.78(1H, br), 6.72(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.95-7.02(2H, m), 7.22(1H, t, J=8.4Hz), 7.28-7.43(4H, m), 7.83-7.91(3H, m).

IR(KBr) 1590, 1559, 1516, 1478, 1443, 1406, 1323, 1044, 910, 731  $cm^{-1}$ .

#### 【0170】

##### 実施例 144

##### (化合物 144 の製造)

N-[3-(ベンジルオキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(1.21g, 3.36mmol)及び 10%パラジウム-炭素(360mg)をメタノール(30ml)に混合させ、水素雰囲気下、室温で 6.5 時間撹拌した。

mixture 23 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml), the water (25 ml) and you washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the methanol (15 ml).

cyano tri hydro sodium borate (212 mg) and acetic acid (0.25 ml) was added.

mixture 3 hours was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (150 ml), water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate = 2:1 \* ethylacetate), 2 and 8 -dimethyl -N- [3 - [ (4 -phenyl -1, 3- thiazole -2- yl) sulfanyl] phenyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 143) (283 mg) as amorphous.

Calcd: C, 62.18; H, 5.44; N, 15.11.

Found: C, 62.20; H, 5.57; N, 14.92.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.92 - 2.12 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.16 (3 H, s), 3.28 - 3.52 (2 H, m), 4.50 (1 H, br), 4.78 (1 H, br), 6.72 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.95 - 7.02 (2 H, m), 7.22 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.28 - 7.43 (4 H, m), 7.83 - 7.91 (3 H, m).

IR (KBr) 15,901,559,151,614,781,443,140,613,231,044,910,731  $cm^{-1}$ .

#### 【0170】

##### Working Example 144

##### (Production of compound 144)

N-[3-(benzyloxy) phenyl] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (1.21 g, 3.36mmol) and mixing 10% palladium -carbon (360 mg) to methanol (30 ml), under hydrogen atmosphere, 6.5 hours it agitated with the room temperature.

反応混合物をセライトで濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ヘキサンで再結晶を行い、3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェノール(化合物 144)(694mg)を無色結晶として得た。

mp207-209 deg C.

元素分析値  $C_{15}H_{18}N_4O \cdot 0.2H_2O$  とし  
て

Calcd: C, 65.77; H, 6.77; N, 20.45.

Found: C, 66.11; H, 6.81; N, 20.11.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.97-2.13(2H, m), 2.50(3H, s), 3.18(3H, s), 3.28-3.54(2H, m), 3.70(2H, br), 4.47(1H, t, J=4.2Hz), 6.12-6.30(3H, m), 7.04(1H, t, J=8.0Hz), 8.01(1H, s).

【0171】

実施例 145

(化合物 145 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(314mg, 1.77mmol)、3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]アニリン(1.19g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(34mg)をトルエン(18ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 23.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(25ml)、水(25ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(15ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(223mg)及び酢酸(0.25ml)を加えた。

混合物を室温で 16.5 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml × 2)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→

reaction mixture was filtered with celite, filtrate was concentrated under vacuum.

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate :ethanol =20:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate -hexane, 3 - it acquired [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino ] phenol (compound 144 ) (694 mg ) as colorless crystal .

mp207-209deg C.

elemental analysis values

$C_{15}H_{18}N_4O \cdot 0.2H_2O$  doing

Calcd: C, 65.77; H, 6.77; N, 20.45.

Found: C, 66.11; H, 6.81; N, 20.11.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.97 - 2.13 (2 H, m), 2.50 (3 H, s), 3.18 (3 H, s), 3.28 - 3.54 (2 H, m), 3.70(2 H, br), 4.47 (1 H, t, J=4.2Hz), 6.12 - 6.30 (3 H, m), 7.04 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.01 (1 H, s).

【0171】

Working Example 145

(Production of compound 145 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (314 mg , 1.77mmol ), 3 - [ (4 -phenyl -1, 3- thiazole -2- yl ) oxy ] aniline (1.19 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (34 mg ) was mixed to toluene (18 ml ).

mixture 23.5 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (25 ml ), the water (25 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (15 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (223 mg ) and acetic acid (0.25 ml ) was added.

mixture 16.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ), water (50 ml X 2 ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate

酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[(4-フェニル-1,3-チアゾール-2-イル)オキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 145)(318mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.04(2H,br), 2.45(3H,s), 3.18(3H,s), 3.36-3.53(2H,m), 4.47(2H,br), 6.57-6.68(3H,m), 6.98(1H,s), 7.19(1H,t,J=8.0 Hz), 7.24-7.41(3H,m), 7.79(2H,dd,J=7.9,1.3Hz), 7.85(1H,s).

IR(KBr)1593,1559,1507,1489,1445,1406,1327,1233,1198,1148,910,731cm<sup>-1</sup>.

#### [0172]

##### 実施例 146

##### (化合物 146 の製造)

3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノフェノール(235mg, 0.87 mmol)、3-(クロロメチル)-5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール(303mg)及び炭酸カリウム(270mg)を DMF(10ml)に混合させ、室温で 34.5 時間、ついで 70 deg C で 23.5 時間撹拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(35ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[(5-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 146)(241mg)をオイルとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.10(2H,m), 2.49(3H,s), 3.17(3H,s), 3.27-3.51(2H,m), 3.73(1H,br), 4.52(1H,br), 5.23(2H,s), 6.31-6.47(3H,m), 7.13(1H,t,J=8.1Hz), 7.50-7.62(3H,m), 8.02(1H,s), 8.17(2H,dd,J=8.1,1.5Hz).IR(KBr)1599,1561,1520,1495,1451,1406,1343,1198,1165,725cm<sup>-1</sup>.]

#### [0173]

##### 実施例 147

##### (化合物 147 の製造)

2,8-ジメチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(828mg, 4.67mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(3.08g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(89mg)をトルエン(45ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 25 時間撹拌した。

=2:1\*ethylacetate), 2 and 8 -dimethyl -N- [3 - [ (4 -phenyl -1, 3- thiazole -2- yl ) oxy ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 145 ) (318 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 2.04 (2 H, br ), 2.45 (3 H, s ), 3.18 (3 H, s ), 3.36 - 3.53 (2 H, m ), 4.47 (2 H, br ), 6.57- 6.68 (3 H, m ), 6.98 (1 H, s ), 7.19 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 - 7.41 (3 H, m ), 7.79 (2 H, dd, J=7.9, 1.3Hz ), 7.85 (1 H, s ).

IR (KBr )

1,593,155,915,071,489,144,514,061,327,123,311,981,148,910,731 cm<sup>-1</sup>.]

#### [0172]

##### Working Example 146

##### (Production of compound 146 )

3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino phenol (235 mg , 0.87mmol ) , 3 - (chloromethyl ) - 5 -phenyl -1, 2, 4- oxadiazole (303 mg ) and mixing potassium carbonate (270 mg ) to the DMF (10 ml ) , with room temperature 34.5 hours 23.5 hours it agitated next with 70 deg C. Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ) , water (75 ml ) and it washed with saturated saline (35 ml ) . organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate . Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ) , 2 and 8 -dimethyl -N- [3 - [ (5 -phenyl -1, 2, 4- oxadiazole -3- yl ) methoxy ] phenyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 146 ) (241 mg ) as oil .  
<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.90 - 2.10 (2 H, m ) , 2.49 (3 H, s ) , 3.17 (3 H, s ) , 3.27 - 3.51 (2 H, m ) , 3.73(1 H, br ) , 4.52 (1 H, br ) , 5.23 (2 H, s ) , 6.31 - 6.47 (3 H, m ) , 7.13 (1 H, t, J=8.1Hz ) , 7.50 - 7.62 (3 H, m ) , 8.02(1 H, s ) , 8.17 (2 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ) .IR (KBr ) 159,915,611,520,149,514,511,406,134,311,981,165,725 cm<sup>-1</sup>.]

#### [0173]

##### Working Example 147

##### (Production of compound 147 )

2 and 8 -dimethyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 (6 H ) -on (828 mg , 4.67mmol ) , 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (3.08 g ) and the p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (89 mg ) was mixed to toluene (45 ml ) .

mixture 25 hours was agitated with 125 deg C.

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(40ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(587mg)及び酢酸(0.67ml)を加えた。

混合物を室温で 21 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 147)(1.12g)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{21}H_{21}ClN_4O \cdot 0.25H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{21}H_{21}ClN_4O \cdot 0.25H_2O$  doing

Calcd: C, 65.45; H, 5.62; N, 14.54.

Found: C, 65.28; H, 5.78; N, 14.33.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.95-2.15(2H, m), 2.49(3H, s), 3.17(3H, s), 3.29-3.54(2H, m), 3.78(1H, d,  $J=6.6$ Hz), 4.49(1H, q-like), 6.34-6.47(3H, m), 6.91(1H, ddd,  $J=8.2, 2.2, 0.9$ Hz), 7.00-7.28(4H, m), 8.02(1H, s).

IR(KBr) 1586, 1559, 1520, 1489, 1472, 1427, 1406, 1223, 1150  $cm^{-1}$ .

[0174]

実施例 148

(化合物 148 の製造)

3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノ]フェノール(151mg, 0.56 mmol)、2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-4-(クロロメチル)-5-メチル-1,3-オキサゾール(346mg)及び炭酸カリウム(232mg)を DMF(5.5ml)に混合させ、70 deg C で 19 時間撹拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を

After adding ethylacetate (200 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (50 ml ), the water (50 ml ) and you washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (40 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (587 mg ) and acetic acid (0.67 ml ) was added.

mixture 21 hour was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml ), water (75 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 147 ) (1.12 g ) as amorphous .

Calcd: C, 65.45; H, 5.62; N, 14.54.

Found: C, 65.28; H, 5.78; N, 14.33.

$^1H$ -nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$  ) ;  $\delta$  1.95 - 2.15 (2 H , m ) , 2.49 (3 H , s ) , 3.17 (3 H , s ) , 3.29 - 3.54 (2 H , m ) , 3.78 (1 H , d ,  $J=6.6$ Hz ) , 4.49 (1 H , q-like ) , 6.34 - 6.47 (3 H , m ) , 6.91 (1 H , ddd ,  $J=8.2, 2.2, 0.9$ Hz ) , 7.00 - 7.28 (4 H , m ) , 8.02 (1 H , s ) .

IR (KBr ) 1586, 1559, 1520, 1489, 1472, 1427, 1406, 1223 and 1150  $cm^{-1}$ .

[0174]

Working Example 148

(Production of compound 148 )

3 - [ (2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) amino phenol (151 mg , 0.56mmol ) , 2 - (1 -benzofuran -2- yl ) - 4 - (chloromethyl ) - 5 -methyl -1, 3- oxazole (346 mg ) and mixing potassium carbonate (232 mg ) to DMF (5.5 ml ) , 19 hours it agitated with 70 deg C . Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (100 ml ), water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ). organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate . Under vacuum , it removed

減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-[[2-(1-ベンゾフラン-2-イル)-5-メチル-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 148)(245mg)をアモルファスとして得た。<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.12(2H,m), 2.49(6H,s), 3.16(3H,s), 3.27-3.50(2H,m), 3.69(1H,br), 4.52(1H,br), 5.01(2H,s), 6.29-6.45(3H,m), 7.13(1H,t,J=8.1Hz), 7.28-7.42(2H,m), 7.56-7.67(3H,m), 8.02(1H,s). IR(KBr) 1599,1559,1518,1443,1192,1163,752,739 cm<sup>-1</sup>.

【0175】

## 実施例 149

(化合物 149 の製造)

3-[(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アミノフェノール(119mg、0.56 mmol)、4-(クロロメチル)-2-(5-メチルチエン-2-イル)-1,3-オキサゾール(141mg)及び炭酸カリウム(122mg)を DMF(5.0ml)に混合させ、70 deg Cで 19 時間攪拌した。反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、2,8-ジメチル-N-[3-[[2-(5-メチル-2-チエニル)-1,3-オキサゾール-4-イル]メトキシ]フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 149)(156 mg)をアモルファスとして得た。元素分析値 C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S・H<sub>2</sub>Oとして Calcd: C, 61.92; H, 5.85; N, 15.04. Found: C, 61.99; H, 6.10; N, 14.82. <sup>1</sup>H-NMR(200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.16(2H,m), 2.49(3H,s), 2.53(3H,s), 3.17(3H,s), 3.25-3.53(2H,m), 3.69(1H,br), 4.53(1H,br), 5.01(2H,s), 6.28-6.42(3H,m), 6.77(1H,dd,J=3.7,1.1Hz), 7.11(1H,t,J=8.3Hz), 7.48(1H,t,J=3.8Hz), 7.63(1H,s), 8.02(1H,s). IR(KBr) 1595, 1561, 1518, 1495, 1439, 1424, 1406, 1194 and 1161, 729 cm<sup>-1</sup>.

solvent, refined residue with

[shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=2:1\*ethylacetate), N-[3-[[2-(1-benzofuran-2-yl)-5-methyl-1,3-oxazole-4-yl]methoxy]phenyl]-2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 148) (245 mg) as amorphous. <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-2.12(2H,m), 2.49(6H,s), 3.16(3H,s), 3.27-3.50(2H,m), 3.69(1H,br), 4.52(1H,br), 5.01(2H,s), 6.29-6.45(3H,m), 7.13(1H,t,J=8.1Hz), 7.28-7.42(2H,m), 7.56-7.67(3H,m), 8.02(1H,s). IR(KBr) 1599,1559,1518,1443,1192,1163,752,739 cm<sup>-1</sup>.

【0175】

## Working Example 149

(Production of compound 149)

3-[(2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl) amino phenol (119 mg, 0.56mmol), 4-(chloromethyl)-2-(5-methyl chain-2-yl)-1 and 3-oxazole (141 mg) and mixing the potassium carbonate (122 mg) to DMF (5.0 ml), 19 hours it agitated with 70 deg C. Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (100 ml), water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml). organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate. Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=2:1\*ethylacetate), 2 and 8-dimethyl-N-[3-[[2-(5-methyl-2-thienyl)-1 and 3-oxazole-4-yl]methoxy]phenyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 149) (156 mg) as amorphous. As elemental analysis values C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S・H<sub>2</sub>O Calcd: C, 61.92; H, 5.85; N, 15.04. Found: C, 61.99; H, 6.10; N, 14.82. <sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.16(2H,m), 2.49(3H,s), 2.53(3H,s), 3.17(3H,s), 3.25-3.53(2H,m), 3.69(1H,br), 4.53(1H,br), 5.01(2H,s), 6.28-6.42(3H,m), 6.77(1H,dd,J=3.7,1.1Hz), 7.11(1H,t,J=8.3Hz), 7.48(1H,t,J=3.8Hz), 7.63(1H,s), 8.02(1H,s). IR(KBr) 1595, 1561, 1518, 1495, 1439, 1424, 1406, 1194 and 1161, 729 cm<sup>-1</sup>.



0MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-2.16(2H,m), 2.49(3H,s), 2.53(3H,s), 3.17(3H,s), 3.25-3.53(2H,m), 3.69(1H,br), 4.53(1H,br), 5.01(2H,s), 6.28-6.42(3H,m), 6.77(1H,dd,J=3.7,1.1Hz), 7.11(1H,t,J=8.3Hz), 7.48(1H,t,J=3.8Hz), 7.63(1H,s), 8.02(1H,s). IR(KBr) 1595, 1561, 1518, 1495, 1439, 1424, 1406, 1194, 1161, 729cm<sup>-1</sup>.

## 【0176】

## 実施例 150

## (化合物 150 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(510mg, 1.34mmol)の THF(15ml)溶液に炭酸カリウム(740mg)及びアセチルブロミド(0.29ml)を加えた。

混合物を室温で2時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(200ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物 150)(439mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80-1.98(2H,m), 1.93(3H,s), 2.46(3H,s), 3.04(3H,s), 3.08-3.17(1H,m), 3.33-3.46(1H,m), 5.93(1H,dd,J=8.0,6.4Hz), 6.70(1H,t,J=2.2Hz), 6.79-6.83(2H,m), 6.93-7.00(2H,m), 7.12(1H,ddd,J=8.1,2.0,0.9Hz), 7.23-7.34(2H,m), 7.98(1H,s).

IR(KBr) 1661, 1593, 1557, 1485, 1472, 1426, 1406, 1385, 1325, 1306, 1221cm<sup>-1</sup>.

## 【0177】

## 実施例 151

## (化合物 151 の製造)&amp;実施例 156(化合物 156

## 【0176】

## Working Example 150

## (Production of compound 150 )

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido potassium carbonate (740 mg) and acetyl bromide (0.29 ml) was added to THF (15 ml) solution of [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (510 mg, 1.34mmol).

mixture 2 hours was agitated with room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (200 ml) was added.

mixture water (50 ml) and was washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukurotomatogurafii] (hexane:ethylacetate =1:1\*ethylacetate\*ethylacetate:ethanol=20:1), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N- it acquired (2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl) acetamide (compound 150) (439 mg) as amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.80 - 1.98 (2 H, m), 1.93 (3 H, s), 2.46 (3 H, s), 3.04 (3 H, s), 3.08 - 3.17 (1 H, m), 3.33 - 3.46 (1 H, m), 5.93 (1 H, dd, J=8.0, 6.4Hz), 6.70 (1 H, t, J=2.2Hz), 6.79 - 6.83 (2 H, m), 6.93 - 7.00 (2 H, m), 7.12 (1 H, ddd, J=8.1, 2.0, 0.9Hz), 7.23 - 7.34 (2 H, m), 7.98 (1 H, s).

IR (KBr) 1661, 1593, 1557, 1485, 1472, 1426, 1406, 1385, 1325, 1306 and 1221 cm<sup>-1</sup>.

## 【0177】

## Working Example 151

## (Production of compound 151) &amp; Working Example 156

## の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(390mg, 1.06mmol)の THF(20ml)溶液に炭酸カリウム(735mg)及びアセチルブロミド(0.31ml)を加えた。

混合物を室温で 11.5 時間攪拌した。

エタノール(5.0ml)を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルでそれぞれ再結晶を行い、N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 151)(68mg)及び N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物 156)(151mg)をそれぞれ無色結晶として得た。

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド

mp163-164 deg C.

元素分析値  $C_{22}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd: C, 64.34; H, 5.20; N, 13.64.

Found: C, 64.57; H, 5.21; N, 13.28.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.84-1.94(2H, m), 1.94(3H, s), 2.44(3H, s), 3.21(1H, br), 3.42(1H, br), 5.21(1H, brs), 5.97(1H, t, J=6.7Hz), 6.71(1H, s), 6.80-6.84(2H, m), 6.94(1H, t, J=2.1Hz), 6.99(1H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.12(1H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.28(1H, t, J=7.7Hz), 7.31(1H, t, J=7.6Hz), 8.09(1H, s).

IR(KBr) 1661, 1595, 1582, 1487, 1472, 1435, 1385, 1306, 1271, 1219  $cm^{-1}$ .

N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリ

## (Production of compound 156)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] -2-methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido potassium carbonate (735 mg) and acetyl bromide (0.31 ml) was added to the THF (20 ml) solution of [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (390 mg, 1.06mmol).

mixture 11.5 hours was agitated with room temperature.

Including ethanol (5.0 ml), mixture 10 min was agitated with the room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (50 ml) and was washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii] (hexane:ethylacetate =1:1\*ethylacetate\*ethylacetate:ethanol=20:1\*10:1), furthermore did recrystallization respectively with ethylacetate-diisopropyl ether 1:1, N-(8-acetyl-2-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) -N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] acetamide (compound 151) (68 mg) and N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] -N-(2-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) acetamide (compound 156) (151 mg) respectively as colorless crystal.

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] -N-(2-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) acetamide

mp163-164deg C.

elemental analysis values

$C_{22}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 0.1H_2O$  doing

Calcd: C, 64.34; H, 5.20; N, 13.64.

Found: C, 64.57; H, 5.21; N, 13.28.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.84-1.94 (2 H, m), 1.94 (3 H, s), 2.44 (3 H, s), 3.21 (1 H, br), 3.42 (1 H, br), 5.21 (1 H, brs), 5.97 (1 H, t, J=6.7Hz), 6.71 (1 H, s), 6.80-6.84 (2 H, m), 6.94 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.99 (1 H, dd, J=8.4, 2.2Hz), 7.12 (1 H, dd, J=8.0, 1.0Hz), 7.28 (1 H, t, J=7.7Hz), 7.31 (1 H, t, J=7.6Hz), 8.09 (1 H, s).

IR (KBr) 1661, 1595, 1582, 1487, 1472, 1435, 1385, 1306, 1271 and 1219  $cm^{-1}$ .

N-(8-acetyl-2-methyl-5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3

ド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド

mp114-116 deg C.

元素分析値  $C_{24}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 0.1H_2O$  として

Calcd: C, 63.67; H, 5.17; N, 12.38.

Found: C, 63.43; H, 4.97; N, 12.64.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.81-1.92(1H, m), 1.95(3H, s), 2.06-2.14(1H, m), 2.58(3H, s), 2.61(3H, s), 3.54(1H, ddd, J=13.6, 10.0, 3.5Hz), 4.01(1H, ddd, J=13.6, 6.2, 4.1Hz), 5.99(1H, t, J=7.7Hz), 6.63(1H, brs), 6.74(1H, d, J=6.0Hz), 6.81(1H, d, J=7.8Hz), 6.94(1H, t, J=2.1Hz), 6.99(1H, ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz), 7.14(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.9Hz), 7.28(1H, t, J=8.1Hz), 7.32(1H, t, J=8.1Hz), 8.51(1H, s).

IR(KBr) 1669, 1584, 1545, 1472, 1435, 1370, 1308, 1269, 1221  $cm^{-1}$ .

【0178】

実施例 152

(化合物 152 の製造)

8-(3-ヒドロキシプロピル)-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(3.11g, 14.1mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(9.26g)及びp-トルエンスルホン酸一水和物(267mg)をトルエン(105ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 24 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(300ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(70ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(1.77g)及び酢酸(2.5ml)を加えた。

混合物を室温で 11 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた後、0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液(200ml)、水(150ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

-d ] pyrimidine -5-yl ) -N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] acetamide

mp114-116deg C.

elemental analysis values

$C_{24}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 0.1H_2O$  doing

Calcd: C, 63.67; H, 5.17; N, 12.38.

Found: C, 63.43; H, 4.97; N, 12.64.

$^1H$ -nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.81 - 1.92 (1 H, m), 1.95 (3 H, s), 2.06 - 2.14 (1 H, m), 2.58 (3 H, s), 2.61 (3 H, s), 3.54 (1 H, ddd, J=13.6, 10.0, 3.5Hz), 4.01 (1 H, ddd, J=13.6, 6.2, 4.1Hz), 5.99 (1 H, t, J=7.7Hz), 6.63 (1 H, brs), 6.74 (1 H, d, J=6.0Hz), 6.81 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.94 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.99 (1 H, ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz), 7.14 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.9Hz), 7.28 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.32 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.51 (1 H, s).

IR (KBr) 1669, 1584, 1545, 1472, 1435, 1370, 1308, 1269 and 1221  $cm^{-1}$ .

[0178]

Working Example 152

(Production of compound 152 )

8 - ( 3 -hydroxypropyl ) - 2 -methyl -7, 8-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5 ( 6 H ) -on ( 3.11 g, 14.1mmol ), 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) aniline ( 9.26 g ) and p-toluenesulfonic acid monohydrate ( 267 mg ) was mixed to toluene ( 105 ml ).

mixture 24 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate ( 300 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution ( 30 ml ), the water ( 30 ml ) and you washed with saturated saline ( 30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol ( 70 ml ).

cyano tri hydro sodium borate ( 1.77 g ) and acetic acid ( 2.5 ml ) was added.

mixture 11 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate ( 300 ml ), 0.5 rule sodium hydroxide aqueous solution production liquid ( 200 ml ), water ( 150 ml ) and it washed with saturated saline ( 75 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with

クロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-1-プロパノール(化合物 152)(2.35g)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{23}H_{25}N$  elemental analysis values  
 $IN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$  として  $C_{23}H_{25}N \cdot 0.5H_2O$  として  
 doing

Calcd: C, 63.66; H, 6.04; N, 12.91.

Found: C, 63.47; H, 6.15; N, 12.68.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.79(2H, quintet,  $J=5.3$ Hz), 1.94-2.16(2H, m), 2.49(3H, s), 3.27-3.54(4H, m), 3.76(2H, t,  $J=5.3$ Hz), 3.71-3.79(1H, m), 4.53(1H, q,  $J=4.4$ Hz), 5.12(1H, t-like), 6.34-6.48(3H, m), 6.92(1H, ddd,  $J=8.3, 2.4, 0.9$ Hz), 7.01(1H, t,  $J=2.2$ Hz), 7.06(1H, ddd,  $J=7.9, 2.0, 1.1$ Hz), 7.17(1H, t,  $J=7.7$ Hz), 7.25(1H, t,  $J=7.9$ Hz), 8.06(1H, s).

IR(KBr) 1593, 1557, 1520, 1489, 1472, 1431, 1223, 1152  $cm^{-1}$ .

【0179】

実施例 153

(化合物 153 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(244mg, 0.57mmol)、2-モルホリノエチルアミン(112mg)、WSC(165mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(132mg)を DMF(10 ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド(化合物 153)(243mg)を無色結晶として得た。

mp161-162 deg C.

元素分析値  $C_{28}H_{33}N_6O_3$  として

[shirikagerukaramukuromatogurafii](hexane:ethylacetate=4:1 \*ethylacetate \*ethylacetate:ethanol=20:1\*10:1), 3-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl]-1-propanol it acquired (compound 152) (2.35 g) as amorphous .

Calcd: C, 63.66; H, 6.04; N, 12.91.

Found: C, 63.47; H, 6.15; N, 12.68.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.79 (2 H, quintet,  $J=5.3$ Hz), 1.94 - 2.16 (2 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.27 - 3.54 (4 H, m), 3.76 (2 H, t,  $J=5.3$ Hz), 3.71 - 3.79 (1 H, m), 4.53 (1 H, q,  $J=4.4$ Hz), 5.12 (1 H, t-like), 6.34 - 6.48 (3 H, m), 6.92 (1 H, ddd,  $J=8.3, 2.4, 0.9$ Hz), 7.01 (1 H, t,  $J=2.2$ Hz), 7.06 (1 H, ddd,  $J=7.9, 2.0, 1.1$ Hz), 7.17 (1 H, t,  $J=7.7$ Hz), 7.25 (1 H, t,  $J=7.9$ Hz), 8.06 (1 H, s).

IR (KBr) 1593, 1557, 1520, 1489, 1472, 1431, 1223 and 1152  $cm^{-1}$ .

【0179】

Working Example 153

(Production of compound 153)

2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (244 mg, 0.57mmol), 2-morpholino ethylamine (112 mg), mixing WSC (165 mg) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (132 mg) to DMF (10 ml), 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (100 ml), water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate=1:2 \*ethylacetate), furthermore did recrystallization from ethylacetate, 2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl]-N- itacquired (2-morpholino ethyl) acetamide (compound 153) (243 mg) as colorless crystal .

mp161-162deg C.

elemental analysis values

$C_{28}H_{33}N_6O_3$  として  $C_{28}H_{33}N_6O_3$  として  
 doing

Calcd: C, 62.62; H, 6.19; N, 15.65.

Found: C, 62.56; H, 6.11; N, 15.59.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99-2.17 (2H, m), 2.37-2.46 (6H, m), 2.49 (3H, s), 3.32-3.67 (8H, m), 3.86 (1H, t, J=6.4 Hz), 4.20 (1H, d, J=15.4 Hz), 4.33 (1H, d, J=15.6 Hz), 4.56 (1H, br), 6.34-6.47 (3H, m), 6.71 (1H, br), 6.91 (1H, ddd, J=8.0, 3.2, 1.0 Hz), 7.01 (1H, t, J=2.0 Hz), 7.04-7.08 (1H, m), 7.17 (1H, t, J=7.9 Hz), 7.25 (1H, t, J=7.9 Hz), 8.13 (1H, s).

IR (KBr) 1669, 1586, 1559, 1516, 1489, 1472, 1429, 1337, 1267, 1223, 1150, 1117 cm<sup>-1</sup>.

【0180】

実施例 154

(化合物 154 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸 (250 mg, 0.59 mmol), N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)アミン (113 mg), WSC (168 mg) 及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物 (135 mg) を DMF (10 ml) に混合させ、室温で 15 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル (100 ml) を加えた後、水 (50 ml) 及び飽和食塩水 (30 ml) で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性: ヘキサン: 酢酸エチル = 1:1 → 1:2) で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-メチル-N-(1-メチル-4-ピペリジニル)アセトアミド (化合物 154) (233 mg) をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd: C, 62.98; H, 6.74; N, 15.19.

Found: C, 62.63; H, 6.73; N, 14.97.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) syn 体及び anti 体の混合物 δ 1.64-1.80 (4H, m), 2.00-2.12 (4H, m), 2.28 and 2.30 (3H, s), 2.42 and 2.44 (3H, s), 2.86 and 2.97 (3H, s), 2.86-2.97 (2H, br), 3.31-3.38 (1H, m), 3.61-3.65 (1H, m), 4.04-4.29 (2H, m), 4.44 (1H, br), 4.56 (1H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 6.34-6.37 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.89-6.94 (1H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.15 (1H, t, J=9.2 Hz), 7.24 (1H, t, J=

Calcd: C, 62.62; H, 6.19; N, 15.65.

Found: C, 62.56; H, 6.11; N, 15.59.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99-2.17 (2 H, m), 2.37-2.46 (6 H, m), 2.49 (3 H, s), 3.32-3.67 (8 H, m), 3.86 (1 H, t, J=6.4 Hz), 4.20 (1 H, d, J=15.4 Hz), 4.33 (1 H, d, J=15.6 Hz), 4.56 (1 H, br), 6.34-6.47 (3 H, m), 6.71 (1 H, br), 6.91 (1 H, ddd, J=8.0, 3.2, 1.0 Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.0 Hz), 7.04-7.08 (1 H, m), 7.17 (1 H, t, J=7.9 Hz), 7.25 (1 H, t, J=7.9 Hz), 8.13 (1 H, s).

IR (KBr) 1669, 1586, 1559, 1516, 1489, 1472, 1429, 1337, 1267, 1223, 1150 and 1117 cm<sup>-1</sup>.

【0180】

Working Example 154

(Production of compound 154)

2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] acetic acid (250 mg, 0.59 mmol), N-methyl-N-(1-methyl-4-bipyridinyl) amine (113 mg), mixing WSC (168 mg) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (135 mg) to DMF (10 ml), 15 hours it agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (100 ml), water (50 ml) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 1:1 → 1:2), 2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl]-N-methyl-N- it acquired (1-methyl-4-bipyridinyl) acetamide (compound 154) (233 mg) as amorphous.

Calcd: C, 62.98; H, 6.74; N, 15.19.

Found: C, 62.63; H, 6.73; N, 14.97.

mixture; de 1.64 of <sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) syn body and anti body - 1.80 (4 H, m), 2.00-2.12 (4 H, m), 2.28 and 2.30 (3 H, s), 2.42 and 2.44 (3 H, s), 2.86 and 2.97 (3 H, s), 2.86-2.97 (2 H, br), 3.31-3.38 (1 H, m), 3.61-3.65 (1 H, m), 4.04-4.29 (2 H, m), 4.44 (1 H, br), 4.56 (1 H, m), 4.66-4.74 (1 H, m), 6.34-6.37 (2 H, m), 6.46 (1 H, d, J=7.8 Hz), 6.89-6.94 (1 H, m), 7.01-7.07 (2 H, m), 7.15 (1 H, t, J=9.2 Hz), 7.24 (1

7.8Hz), 8.07(1H,s).

IR(KBr)1645,1593,1557,1512,1472,1427,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

[0181]

実施例 155

(化合物 155 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(209mg, 0.49mmol)、4-モルホリノブチルアミン(490mg)、WSC(189mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(151mg)を DMF(10 ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた後、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1 ついで酢酸エチル:エタノール=20:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=20:2:1)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(4-モルホリノブチル)アセトアミド(化合物 155)(119 mg)を無色結晶として得た。

mp156-158 deg C.

元素分析値 C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>として

Calcd:C,63.76;H,6.60;N,14.87.

Found:C,63.51;H,6.58;N,14.79.

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.54(4H,m), 2.01-2.13(2H,m), 2.33(2H,br), 2.41(4H,t,J=4.6Hz), 2.48(3H,s), 3.28(2H,q-like), 3.48(1H,br), 3.58-3.63(1H,m), 3.70(4H,t,J=4.6Hz), 3.91(1H,t,J=5.8Hz), 4.17(1H,d,J=15.8Hz), 4.26(1H,d,J=15.4Hz), 4.56(1H,br), 6.36-6.47(3H,m), 6.62(1H,t-like), 6.92(1H,d,J=7.8Hz), 7.01-7.08(2H,m), 7.17(1H,t,J=8.2Hz), 7.25(1H,t,J=8.4Hz), 8.18(1H,s).

IR(KBr)1669,1586,1559,1520,1489,1472,1435,1223,1150,1115cm<sup>-1</sup>.

[0182]

H, t, J=7.8Hz ), 8.07 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1645, 1593, 1557, 1512, 1472, 1427, 1223 and 1150 cm<sup>-1</sup>.

[0181]

Working Example 155

(Production of compound 155 )

2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] acetic acid ( 209 mg , 0.49mmol ), 4 -morpholino butylamine ( 490 mg ), mixing WSC ( 189 mg ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate ( 151 mg ) to DMF ( 10 ml ), 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate ( 100 ml ), water ( 50 ml ) and it washed with saturated saline ( 30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:one it is, with ethylacetate :ethanol =20:1\*ethylacetate :ethanol :triethylamine =20:2:1 ), furthermore did recrystallization from ethylacetate -diisopropyl ether jp11 , 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N- itacquired ( 4 -morpholino butyl ) acetamide ( compound 155 ) ( 119 mg ) as colorless crystal .

mp156-158deg C.

elemental analysis values

C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> doing

Calcd:C, 63.76;H, 6.60;N, 14.87.

Found:C, 63.51;H, 6.58;N, 14.79.

<sup>1</sup>H-nmr ( 200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ); δ 1.50 - 1.54 ( 4 H, m ), 2.01 - 2.13 ( 2 H, m ), 2.33 ( 2 H, br ), 2.41 ( 4 H, t, J=4.6Hz ), 2.48 ( 3 H, s ), 3.28 ( 2 H, q-like ), 3.48 ( 1 H, br ), 3.58 - 3.63 ( 1 H, m ), 3.70 ( 4 H, t, J=4.6Hz ), 3.91 ( 1 H, t, J=5.8Hz ), 4.17 ( 1 H, d, J=15.8Hz ), 4.26 ( 1 H, d, J=15.4Hz ), 4.56 ( 1 H, br ), 6.36 - 6.47 ( 3 H, m ), 6.62 ( 1 H, t-like ), 6.92 ( 1 H, d, J=7.8Hz ), 7.01 - 7.08 ( 2 H, m ), 7.17 ( 1 H, t, J=8.2Hz ), 7.25 ( 1 H, t, J=8.4Hz ), 8.18 ( 1 H, s ).

IR ( KBr ) 1669, 1586, 1559, 1520, 1489, 1472, 1435, 1223, 1150 and 1115 cm<sup>-1</sup>.

[0182]

## 実施例 157

(化合物 157 の製造)

3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-1-プロパノール(412mg, 0.97mmol)をジクロロメタン(10ml)に溶解させ、デス-マーチン試薬(617mg)を加えた。

混合物を室温で 6 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を 0.2M チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピルアルデヒド(58mg)を粗アモルファスとして得た。

この化合物をさらに精製することなく次の反応に用いた。

3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピルアルデヒド(50mg, 0.12mmol)を 1,2-ジクロロエタン(2.0ml)に溶解させ、1-アセチルピペラジン(23mg)を加えた。

混合物を室温で 3 分間撹拌した。

トリアセトキシヒドロホウ酸ナトリウム(75mg)及び酢酸(1 滴)を加えた。

混合物を室温で 2 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(30ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)、水(10ml)及び飽和食塩水(10ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:3)で精製し、N-[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 157)(20mg)をアモルファスとして得た。

## Working Example 157

(Production of compound 157)

3 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] - 1 -propanol melting (412 mg , 0.97mmol ) in dichloromethane (10 ml ), it added Dess-Martin reagent (617 mg ).

mixture 6 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture 0.2 Msodium thiosulfate aqueous solution (50 ml ), water (50 ml ) and was washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ) , 3 - it acquired [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl aldehyde (58 mg ) roughly as amorphous .

It used for following reaction without furthermore refining the this compound .

3 - 1 and 2 -dichloroethane melting [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl aldehyde (50 mg , 0.1 2mmol ) in (2.0 ml ) , 1 -acetyl piperazine itadded (23 mg ).

mixture 3 min was agitated with room temperature .

triaceoxy hydro sodium borate (75 mg ) and acetic acid (1 drop ) was added.

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (30 ml ) was added.

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (10 ml ) , water (10 ml ) and was washed with saturated saline (10 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:3 ) , N- [8 - [3 - (4 -acetyl -1- piperaziny ) propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N- it acquired [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 157 ) (20 mg ) as amorphous .

元素分析値 C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN  
6O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd: C, 62.97; H, 6.74; N, 15.19.

Calcd: C, 62.97; H, 6.74; N, 15.19.

Found: C, 63.14; H, 6.71; N, 15.02.

Found: C, 63.14; H, 6.71; N, 15.02.

<sup>1</sup>H-NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78-2.09 (4H, m), 2.09 (3H, s), 2.38-2.48 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.31-3.71 (9H, m), 4.50 (1H, br), 6.33-6.47 (3H, m), 6.89-6.94 (1H, m), 7.00-7.07 (2H, m), 7.16 (1H, t, J=8.4 Hz), 7.24 (1H, t, J=8.4 Hz), 8.03 (1H, s).

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.78 - 2.09 (4 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.38 - 2.48 (6 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.31 - 3.71 (9 H, m), 4.50 (1 H, br), 6.33 - 6.47 (3 H, m), 6.89 - 6.94 (1 H, m), 7.00 - 7.07 (2 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.4 Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.4 Hz), 8.03 (1 H, s).

IR (KBr) 1634, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223, 1150, 999, 731 cm<sup>-1</sup>.

IR (KBr) 1634, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1429, 1223, 1150, 999, 731 cm<sup>-1</sup>.

【0183】

[0183]

実施例 158

Working Example 158

(化合物 158 の製造)

(Production of compound 158)

8-[3-[4-(2-フロイル)ピペラジン-1-イル]プロピル]-2-メチル-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(98mg、0.26mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(336mg)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(5.0mg)をトルエン(5.0ml)に混合させた。

8 - [3 - [4 - (2 - furoyl) piperazine -1 - yl] propyl] - 2 - methyl - 7, 8 - dihydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine - 5 (6 H) - on (98 mg, 0.26mmol), 3 - (3 - chlorophenoxy) aniline (336 mg) and p - toluenesulfonic acid acid monohydrate (5.0 mg) was mixed to toluene (5.0 ml).

混合物を 125 deg C で 22 時間攪拌した。

mixture 22 hours was agitated with 125 deg C.

反応混合物に酢酸エチル(150ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

After adding ethylacetate (150 ml) to reaction mixture, saturated sodium bicarbonate aqueous solution (20 ml), the water (20 ml) and you washed with saturated saline (20 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(2.5ml)に溶解させた。

solvent was removed under vacuum, residue was melted in the methanol (2.5 ml).

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(32mg)及び酢酸(0.08ml)を加えた。

cyano tri hydro sodium borate (32 mg) and acetic acid (0.08 ml) was added.

混合物を室温で 3.5 時間攪拌した。

mixture 3.5 hours was agitated with room temperature.

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(50ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (50 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml), water (20 ml) and it washed with saturated saline (20 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[3-[4-(2-フロイル)-1-ピペラジニル]プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 158)を得た。

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuiromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 3:1 → ethylacetate), N - [3 - (3 - chlorophenoxy) phenyl] - 8 - [3 - [4 - (2 - furoyl) - 1 - piperazinyl] propyl] - 2 - methyl - 5, 6, 7, 8 - tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 - d] pyrimidine - 5 - amine (compound 158) (86 mg) as amorphous.



物 158)(86mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.89-1.97(1H,m), 2.02-2.13(1H,m), 2.43(2H,t,J=7.5Hz), 2.45(3H,s), 2.52(4H,t,J=4.8Hz), 3.32-3.39(1H,m), 3.45-3.53(1H,m), 3.69(2H,t,J=7.2Hz), 3.82(5H,br), 4.49(1H,brs), 6.34-6.38(2H,m), 6.43-6.49(2H,m), 6.91(1H,dd,J=8.3,2.3Hz), 6.99-7.07(3H,m), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 7.48(1H,s), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1296,1269,1223,1150,733cm<sup>-1</sup>.

【0184】

実施例 159

(化合物 159 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(1-ピペラジニル)アセトアミド(560mg, 1.14mmol)の THF 溶液(12ml)にボラン-THF 錯体(1.02M, 16.7ml)を加えた。

混合物を 65 deg C で 6 時間攪拌した。

濃塩酸(2.5ml)を 0 deg C で徐々に加えた後、その混合物を 65 deg C で 30 分間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、水(15 ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(100ml 及び 30ml×5)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 159)(438mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85-1.98(1H,m), 2.06-2.17(1H,m), 2.45(3H,s), 2.54-2.60(6H,m), 2.87(4H,t,J=5.0Hz), 3.31-3.59(3H,m), 3.82-3.92(2H,m), 4.49(1H,br), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.4Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1586,1557,1516,1489,1472,1431,1337,1223,1150,1053,999cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.83 (2 H, quintet, J=7.4Hz), 1.89 - 1.97 (1 H, m), 2.02 - 2.13 (1 H, m), 2.43 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.45(3 H, s), 2.52 (4 H, t, J=4.8Hz), 3.32 - 3.39 (1 H, m), 3.45 - 3.53 (1 H, m), 3.69 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.82 (5 H, br), 4.49(1 H, brs), 6.34 - 6.38 (2 H, m), 6.43 - 6.49 (2 H, m), 6.91 (1 H, dd, J=8.3, 2.3Hz), 6.99 - 7.07 (3 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.48 (1 H, s), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr)

1,593,155,715,141,489,147,214,291,296,126,912,231,150,733 cm<sup>-1</sup>.

[0184]

Working Example 159

(Production of compound 159)

2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 ( 5 H ) - yl ] - N - borane - THF complex ( 1.02 M, 16.7ml ) was added to THF solution ( 12 ml ) of ( 1 - piperaziny ) acetamide ( 560 mg , 1.14mmol ).

mixture 6 hours was agitated with 65 deg C.

concentrated hydrochloric acid ( 2.5 ml ) after adding gradually with 0 deg C, mixture 30 min was agitated with 65 deg C.

It neutralized with saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution , added water ( 15 ml ).

mixture was extracted with ethylacetate ( 100 ml and 30 ml X 5 ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukurotomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =20:1 ) , N - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 - methyl - 8 - [ 2 - ( 1 - piperaziny ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 - d ] pyrimidine - 5 - amine ( compound 159 ) ( 438 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr ( 200 MHz , CDCl<sub>3</sub> ); δ 1.85 - 1.98 ( 1 H, m ), 2.06 - 2.17 ( 1 H, m ), 2.45 ( 3 H, s ), 2.54 - 2.60 ( 6 H, m ), 2.87 ( 4 H, t, J=5.0Hz ), 3.31 - 3.59 ( 3 H, m ), 3.82 - 3.92 ( 2 H, m ), 4.49 ( 1 H, br ), 6.32 - 6.47 ( 3 H, m ), 6.91 ( 1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz ), 7.00 - 7.08 ( 2 H, m ), 7.16 ( 1 H, t, J=8.4Hz ), 7.24 ( 1 H, t, J=8.4Hz ), 8.01 ( 1 H, s ), NH has not done identification .

IR (KBr)

1,586,155,715,161,489,147,214,311,337,122,311,501,053,999

223,1150,1053,999 $\text{cm}^{-1}$ .

[0185]

実施例 160

(化合物 160 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(180mg、0.38mmol)を THF(5.0ml)に溶解させ、トリエチルアミン(0.13ml)を加えた後、アセチルクロリド(0.029ml)を 0 deg C で加えた。

混合物を 0 deg C で 30 分間攪拌した。

エタノール(0.5ml)を 0 deg C で加え、5 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(20ml)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 160)(88mg)をオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.87-2.17(2H,m), 2.08(3H,s), 2.45(3H,s), 2.51(4H,t,J=5.3Hz), 2.60(2H,t,J=6.8Hz), 3.31-3.48(4H,m), 3.51-3.60(2H,m), 3.63-3.91(3H,m), 4.50(1H,br), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.2,1.1Hz), 7.00-7.08(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.2Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1634,1593,1557,1514,1489,1472,1429,1252,1223,1148,999,731 $\text{cm}^{-1}$ .

[0186]

実施例 161

(化合物 161 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(254mg、0.53mmol)を THF(5.0ml)に溶解させた後、エチルイソシア

$\text{cm}^{-1}$ .

[0185]

Working Example 160

(Production of compound 160 )

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1-piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (180 mg , 0.38mmol) in THF (5.0 ml ), after adding triethylamine (0.13 ml ), it added acetyl chloride (0.029 ml )with 0 deg C.

mixture 30 min was agitated with 0 deg C.

It added ethanol (0.5 ml ) with 0 deg C, 5 min agitated.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

water layer was extracted with ethylacetate (20 ml ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ), N-[8-[2-(4-acetyl -1- piperazinyl) ethyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] -N- it acquired [3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] amine (compound 160 ) (88 mg ) as oyl .

$^1\text{H-nmr}$  (200 MHz ,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.87 - 2.17 (2 H, m ), 2.08 (3 H, s ), 2.45 (3 H, s ), 2.51 (4 H, t, J=5.3Hz ), 2.60 (2 H, t, J=6.8Hz ), 3.31 - 3.48 (4 H, m ), 3.51 - 3.60 (2 H, m ), 3.63 - 3.91 (3 H, m ), 4.50 (1 H, br ), 6.32 - 6.47 (3 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz ), 7.00 - 7.08 (2 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=8.2Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.03 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1,634,159,315,571,514,148,914,721,429,125,212,231,148,999,731  $\text{cm}^{-1}$ .

[0186]

Working Example 161

(Production of compound 161 )

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1-piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (254 mg , 0.53mmol) after melting, ethyl isocyanate (0.046 ml ) was added to THF (5.0

ナート(0.046ml)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

メタノール(0.20ml)を加え、10 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-N-エチル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 161)(188mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(200MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(3H,t,J=7.3Hz), 1.91-1.97(1H,m), 2.08-2.17(1H,m), 2.45(3H,s), 2.52(4H,t,J=5.0Hz), 2.59(2H,t,J=6.6Hz), 3.20-3.57(8H,m), 3.74-3.93(3H,m), 4.40(1H,br), 4.50(1H,br), 6.33-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.1, 2.2, 1.1Hz), 7.00-7.09(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.6Hz), 7.24(1H,t,J=7.9Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1601,1557,1539,1489,1472,1431,1256,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

【0187】

実施例 162

(化合物 162 の製造)

4-[2-(2-メチル-5-オキシ-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル)エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(5.05g, 13.4mmol)、3-(3-クロロフェノキシ)アニリン(8.86g)及び p-トルエンスルホン酸一水和物(256mg)をトルエン(75ml)に混合させた。

混合物を 125 deg C で 24 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(500ml)を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(75ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をメタノール(75ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(1.69g)及び酢酸(2.8ml)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(500ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(100ml×3)、水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

ml).

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

Including methanol (0.20 ml ), 10 min it agitated.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*1:2\*ethylacetate ), 4 - [2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] ethyl ] -N- ethyl -1- piperazine carboxamide it acquired (compound 161 ) (188 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14 (3 H, t, J=7.3Hz ), 1.91 - 1.97 (1 H, m ), 2.08 - 2.17 (1 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.52(4 H, t, J=5.0Hz ), 2.59 (2 H, t, J=6.6Hz ), 3.20 - 3.57 (8 H, m ), 3.74 - 3.93 (3 H, m ), 4.40 (1 H, br ), 4.50 (1 H, br ), 6.33 -6.47 (3 H, m ), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz ), 7.00 - 7.09 (2 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=8.6Hz ), 7.24 (1 H, t, J=7.9Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1601, 1557, 1539, 1489, 1472, 1431, 1256, 1223 and 1150 cm<sup>-1</sup>.

【0187】

Working Example 162

(Production of compound 162 )

4 - [2 - (2 -methyl -5-oxo -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ) ethyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (5.05 g, 13.4mmol ), 3 - (3 -chlorophenoxy ) aniline (8.86 g ) and p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (256 mg ) was mixed to toluene (75 ml ).

mixture 24 hours was agitated with 125 deg C.

After adding ethylacetate (500 ml ) to reaction mixture , saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (75 ml ), the water (75 ml ) and you washed with saturated saline (50 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum , residue was melted in the methanol (75 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (1.69 g ) and acetic acid (2.8 ml ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (500 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml X 3 ), water (100 ml ) and it washed with saturated saline (75 ml ).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 162) (5.71g)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{31}H_{39}ClN_6O_3 \cdot 0.5H_2O$  として

elemental analysis values  $C_{31}H_{39}ClN_6O_3 \cdot 0.5H_2O$

doing

Calcd: C, 63.31; H, 6.85; N, 14.29.

Found: C, 63.06; H, 6.93; N, 14.26.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46(9H, s), 1.93-2.12(2H, m), 2.46(3H, s), 2.48(4H, t, J=5.2Hz), 2.58(2H, t, J=6.6Hz), 3.39(4H, t, J=5.2Hz), 3.36-3.57(2H, m), 3.68-3.91(3H, m), 4.51(1H, br), 6.33-6.46(3H, m), 6.91(1H, ddd, J=8.3, 2.4, 1.0Hz), 7.00-7.08(2H, m), 7.16(1H, t, J=8.6Hz), 7.24(1H, t, J=8.1Hz), 8.03(1H, s).

IR(KBr) 1699, 1593, 1557, 1520, 1472, 1427, 1248, 1225, 1173, 1148  $cm^{-1}$ .

【0188】

実施例 163

(化合物 163 の製造)

N-[8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(143mg, 0.27mmol)を DMF(2.5ml)に溶解させ、水素化ナトリウム(60%:24mg)を 0 deg C で加えた。

混合物を 0 deg C で 10 分間攪拌した。

臭化アセチル(44  $\mu$ l)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 3 日間攪拌した。

エタノール(2.0ml)を加え、室温で 30 分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(50 ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エ

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii ](hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate :ethanol =20:1 ) , 4 - [ 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] ethyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 162 ) ( 5.71 g ) as amorphous .

Calcd: C, 63.31 ; H, 6.85; N, 14.29.

Found: C, 63.06; H, 6.93; N, 14.26.

$^1H$ -nmr ( 200 MHz ,  $CDCl_3$  ) ;  $\delta$  1.46 ( 9 H , s ) , 1.93 - 2.12 ( 2 H , m ) , 2.46 ( 3 H , s ) , 2.48 ( 4 H , t , J=5.2Hz ) , 2.58 ( 2 H , t , J=6.6Hz ) , 3.39 ( 4 H , t , J=5.2Hz ) , 3.36 - 3.57 ( 2 H , m ) , 3.68 - 3.91 ( 3 H , m ) , 4.51 ( 1 H , br ) , 6.33 - 6.46 ( 3 H , m ) , 6.91 ( 1 H , ddd , J=8.3 , 2.4 , 1.0Hz ) , 7.00 - 7.08 ( 2 H , m ) , 7.16 ( 1 H , t , J=8.6Hz ) , 7.24 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) , 8.03 ( 1 H , s ) .

IR ( KBr ) 1699 , 1593 , 1557 , 1520 , 1472 , 1427 , 1248 , 1225 , 1173 and 1148  $cm^{-1}$ .

【0188】

Working Example 163

(Production of compound 163 )

N- [ 8 - [ 2 - ( 4 -acetyl -1- piperaziny l ) ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] -N-melting [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine ( 143 mg , 0.27mmol ) in DMF ( 2.5 ml ) , it added sodium hydride ( 60% : 24 mg ) with 0 deg C .

mixture 10 min was agitated with 0 deg C .

acetyl bromide ( 44 ;  $\mu$  l ) was added with 0 deg C .

mixture 3 -day period was agitated with room temperature .

Including ethanol ( 2.0 ml ) , 30 min it agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated , under vacuum , ethylacetate ( 50 ml ) was added .

mixture saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution ( 20 ml ) , water ( 20 ml ) and was washed with the saturated saline ( 20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate

チル=1:2→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、N-[8-[2-(4-アセチル-1-ピペラジニル)エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 163)(133mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>30</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>・H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C,62.01;H,6.42;N,14.46.

Found:C,61.88;H,6.43;N,14.18.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-1.94(2H,m), 1.94(3H,s), 2.08(3H,s), 2.43(3H,s), 2.43-2.51(6H,m), 3.14-3.26(1H,m), 3.38-3.56(6H,m), 3.76-3.90(1H,m), 5.91(1H,t,J=6.8Hz), 6.72(1H,s), 6.80-6.84(2H,m), 6.91-7.00(2H,m), 7.10-7.15(1H,m), 7.23-7.34(2H,m), 7.98(1H,s).

IR(KBr)1653,1593,1553,1472,1429,1360,1304,1271,1250,1219,999,920,731cm<sup>-1</sup>.

IR

(KBr)1,653,159,315,531,472,142,913,601,304,127,112,501,219,999,920,731,1593,1553,1472,1429,1360,1304,1271,1250,1219,999,920 and 731 cm<sup>-1</sup>.

[0189]

実施例 164

(化合物 164 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(368mg)をTHF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(610mg)を加えた。

混合物を室温で 10 分間攪拌した。

シンナモイルクロリド(108mg)を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加えた後、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(75ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[(E)-3-フェニル-2-プロペノイル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 164)(263mg)をアモルファスとして得た。

=1:2\*ethylacetate :ethanol =20:1), N-[8-[2-(4-acetyl-1-piperazinyl) ethyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl]-N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] acetamide (compound 163) (133 mg) as amorphous.

Calcd:C, 62.01;H, 6.42;N, 14.46.

Found:C, 61.88;H, 6.43;N, 14.18.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81 - 1.94 (2 H, m), 1.94 (3 H, s), 2.08 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 2.43 - 2.51 (6 H, m), 3.14 - 3.26 (1 H, m), 3.38 - 3.56 (6 H, m), 3.76 - 3.90 (1 H, m), 5.91 (1 H, t, J=6.8Hz), 6.72 (1 H, s), 6.80 - 6.84 (2 H, m), 6.91 - 7.00 (2 H, m), 7.10 - 7.15 (1 H, m), 7.23 - 7.34 (2 H, m), 7.98 (1 H, s).

[0189]

Working Example 164

(Production of compound 164)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (368 mg) in THF (10 ml), it added potassium carbonate (610 mg).

mixture 10 min was agitated with room temperature.

cinnamoyl chloride (108 mg) was added.

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature.

After adding ethanol (1.0 ml), under vacuum, it concentrated, added the ethylacetate (75 ml).

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukurotomatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =1:1), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-[4-[(E)-3-phenyl-2-propenoyl]-1-piperazinyl] ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 164) (263 mg) as amorphous.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-1.98(1H,m), 2.07-2.17(1H,m), 2.47(3H,s), 2.56-2.65(6H,m), 3.37-3.41(1H,m), 3.49-3.88(8H,m), 4.51(1H,br s), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.45(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.87(1H,d,J=15.6Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 7.35-7.41(3H,m), 7.51-7.54(2H,m), 7.67(1H,d,J=15.6Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1645,1595,1557,1514,1489,1472,1431,1223,1148,999,764,733cm<sup>-1</sup>.

# [0190]

## 実施例 165

### (化合物 165 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(347mg)を水(6.0ml)及び THF(6.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(576mg)を加えた。

クロロ酸エチル(80 μl)を 0 deg C で加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加え、10 分間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(75 ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジニカルボン酸エチル(化合物 165)(263mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.88-1.96(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.46(3H,s), 2.50(4H,br), 2.59(2H,t,J=6.6Hz), 3.35-3.55(6H,m), 3.67-3.89(3H,m), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.50(1H,brs), 6.33-6.38(2H,m), 6.44(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.91(1H,dd,J=8.2,2.7Hz), 7.01(1H,t,J=1.8Hz), 7.06(1H,dt,J=8.1,1.0Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1696,1593,1557,1472,1431,1246,1225,1

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 1.90 - 1.98 (1 H, m), 2.07 - 2.17 (1 H, m), 2.47 (3 H, s), 2.56 - 2.65 (6 H, m), 3.37 - 3.41 (1 H, m), 3.49 - 3.88 (8 H, m), 4.51 (1 H, brs), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.87 (1 H, d, J=15.6Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.8Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.0, 0.8Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.35 - 7.41 (3 H, m), 7.51 - 7.54 (2 H, m), 7.67 (1 H, d, J=15.6Hz), 8.04 (1 H, s).

IR (KBr)

164,515,951,557,151,414,891,472,143,112,231,148,999,764,733 cm<sup>-1</sup>.

# [0190]

## Working Example 165

### (Production of compound 165)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1-piperazinyl) ethyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido water (6.0 ml) and melting [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (347 mg) in THF (6.0 ml), it added potassium carbonate (576 mg).

ethyl chloroformate (80;μl) was added with 0 deg C.

mixture 1 hour was agitated with room temperature.

Including ethanol (1.0 ml), 10 min it agitated.

reaction mixture was concentrated, under vacuum, ethylacetate (75 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =1:1), 4 - [2 - [5 - [3 - (3-chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] ethyl] - 1 -piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 165) (263 mg) as oil.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.88 - 1.96 (1 H, m), 2.05 - 2.13 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.50(4 H, br), 2.59 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.35 - 3.55 (6 H, m), 3.67 - 3.89 (3 H, m), 4.13 (2 H, q, J=7.1Hz), 4.50 (1 H, brs), 6.33 - 6.38 (2 H, m), 6.44 (1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz), 6.91 (1 H, dd, J=8.2, 2.7Hz), 7.01 (1 H, t, J=1.8Hz), 7.06 (1 H, dt, J=8.1, 1.0Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 8.03(1 H, s).

IR (KBr) 1696, 1593, 1557, 1472, 1431, 1246, 1225 and

150cm<sup>-1</sup>.

【0191】

## 実施例 166

(化合物 166 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(368mg)、4-クロロシナミル酸(129mg)、炭酸カリウム(667mg)、WSC(247mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物(197mg)を DMF(12ml)に混合させ、室温で 12 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた後、水(50ml × 2)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(30ml)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1→1:2)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-[4-[(E)-3-(4-クロロフェニル)-2-プロペノイル]-1-ピペラジニル]エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 166)(285mg)をアモルファスとして得た。

元 素 elemental analysis values

分 析 C<sub>35</sub>H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>\*1.5H<sub>2</sub>O  
値 C<sub>35</sub> doing

H<sub>36</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>・1.5H<sub>2</sub>

O とし

て

Calcd:C,62.68;H,5.86;N,12.53.

Found:C,62.89;H,6.15;N,12.17.<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90-1.97(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.46(3H,s), 2.58-2.65(6H,m), 3.36-3.40(1H,m), 3.49-3.90(8H,m), 4.51(1H,brs), 6.336-6.343(1H,m), 6.38(1H,d,J=7.8Hz), 6.44(1H,d,J=7.8Hz), 6.84(1H,d,J=15.3Hz), 6.91(1H,dd,J=8.1,2.4Hz), 7.00(1H,t,J=2.0Hz), 7.05(1H,d,J=7.5Hz), 7.16(1H,t,J=8.3Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 7.35(2H,d,J=8.4Hz), 7.45(2H,d,J=8.7Hz), 7.62(1H,d,J=15.6Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1645,1593,1557,1510,1491,1472,1431,1223,1148,733cm<sup>-1</sup>.

1150 cm<sup>-1</sup>.

[0191]

## Working Example 166

(Production of compound 166 )

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine 4acetate (368 mg), 4-chloro cinnamyl acid (129 mg), potassium carbonate (667 mg), mixing WSC (247 mg) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (197 mg) to DMF (12 ml), 12 hours it agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (100 ml),water (50 ml X 2) and it washed with saturated saline (30 ml).

water layer was extracted with ethylacetate (30 ml).

It adjusted organic layer, dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:1\*1:2), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-8-[2-[4-[(E)-3-(4-chlorophenyl)-2-propenoyl]-1-piperazinyl] ethyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (compound 166) (285 mg) as amorphous.

Calcd:C, 62.68;H, 5.86;N, 12.53.

Found:C, 62.89;H, 6.15;N, 12.17.<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.90 - 1.97 (1 H, m), 2.05 - 2.14 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.58 - 2.65 (6 H, m), 3.36 - 3.40 (1 H, m), 3.49 - 3.90 (8 H, m), 4.51 (1 H, brs), 6.336 - 6.343 (1 H, m), 6.38 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.44 (1 H, d, J=7.8Hz), 6.84 (1 H, d, J=15.3Hz), 6.91 (1 H, dd, J=8.1, 2.4Hz), 7.00 (1 H, t, J=2.0Hz), 7.05 (1 H, d, J=7.5Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.3Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.35 (2 H, d, J=8.4Hz), 7.45 (2 H, d, J=8.7Hz), 7.62 (1 H, d, J=15.6Hz), 8.04 (1 H, s).

IR (KBr)

164,515,931,557,151,014,911,472,143,112,231,148,733 cm<sup>-1</sup>

## [0192]

## 実施例 167

## (化合物 167 の製造)

4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.58 g, 4.45mmol)を酢酸エチル(22ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(22ml)を加えた。

混合物を室温で 14 時間撹拌した。

析出した結晶を濾取し、乾燥し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩 3 水和物(化合物 167)(2.87g)を淡黄色固体として得た。

元素分析値  $C_{26}H_{31}ClN_6O \cdot 4HCl \cdot 3H_2O$  として

Calcd: C, 46.00; H, 6.09; N, 12.38.

Found: C, 45.71; H, 6.04; N, 12.28.

## [0193]

## 実施例 168

## (化合物 168 の製造)

N-[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(125mg, 0.23mmol)をトルエン(5.0ml)に溶解させ、無水酢酸(0.22ml)を加えた。

混合物を 125 deg C で 60 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(50ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)、水(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 168)(110mg)をオイルとして得た。

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.69(2H, quintet, J=7.2Hz), 1.79-2.01(2H, m), 1.94(3H, s), 2.08(3H,

<sup>-1</sup>.

## [0192]

## Working Example 167

## (Production of compound 167)

4 - [2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl -6, 7 - dihydro pyrido [2 and 3 - d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] ethyl ] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl melting (2.58 g, 4.45mmol ) in ethylacetate (22 ml ) , it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (22 ml ) .

mixture 14 hours was agitated with room temperature .

It filtered crystal which it precipitated, dried, N- [3 - (3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2-methyl -8- [2 - (1 - piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 - d ] pyrimidine -5-amine 4acetate trihydrate (compound 167 ) (2.87 g ) as the pale yellow solid .

elemental analysis values C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>HCl \*3H<sub>2</sub>O doing

Calcd: C, 46.00; H, 6.09; N, 12.38.

Found: C, 45.71; H, 6.04; N, 12.28.

## [0193]

## Working Example 168

## (Production of compound 168)

N- [8 - [3 - (4 -acetyl -1- piperazinyl ) propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 - d ] pyrimidine -5-yl ] -N- melting [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine (125 mg , 0.23mmol ) in toluene (5.0 ml ) , it added acetic anhydride (0.22 ml ) .

mixture 60 hours was agitated with 125 deg C.

ethylacetate (50 ml ) was added to reaction mixture .

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ) , water (20 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukurotomatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:3 \*ethylacetate ) , N- [8 - [3 - (4 -acetyl -1- piperazinyl ) propyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 - d ] pyrimidine -5-yl ] -N- it acquired [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] acetamide (compound 168 ) (110 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (200 MHz ,  $CDCl_3$ ) ; $\delta$  1.69 (2 H , quintet, J=7.2Hz ) , 1.79 - 2.01 (2 H , m ) , 1.94 (3 H ,



s), 2.26-2.41(6H,m), 2.43(3H,s), 3.10-3.21(1H,m), 3.36-3.53(4H,m), 3.58-3.72(3H,m), 5.90(1H,dd,J=8.4,5.2Hz), 6.71(1H,t-like), 6.79-6.84(2H,m), 6.93(1H,t,J=2.1Hz), 6.98(1H,ddd,J=8.4,2.4,1.0Hz), 7.12(1H,ddd,J=8.0,2.1,1.0Hz), 7.28(1H,t,J=8.1Hz), 7.30(1H,t,J=8.1Hz), 7.98(1H,s).

IR(KBr)1653,1593,1553,1485,1472,1427,1373,1306,1271,1221 $\text{cm}^{-1}$ .

【0194】

#### 実施例 169

(化合物 169 の製造)

4-[3-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.80g, 3.04mmol)をメタノール(30ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.38g)及び酢酸(1.0ml)を加えた。

混合物を室温で 12 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(75ml)、水(75ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 169)(1.39g)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{ClN}_6\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  として

elemental analysis values

$\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{ClN}_6\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$  として  
doing

Calcd:C,62.89;H,7.09;N,13.75.

Found:C,62.62;H,7.19;N,13.61.

$^1\text{H}$ -NMR(200MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46(9H,s), 1.74-2.14(4H,m), 2.38-2.43(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32-3.54(2H,m), 3.44(4H,t,J=5.1Hz), 3.67(2H,t,J=7.3Hz), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.48(1H,q-like), 6.32-6.47(3H,m), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.0Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.8,1.9,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.4Hz), 7.24(1H,t,J=8.3Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1694,1593,1557,1472,1427,1223,1150 $\text{cm}^{-1}$

s), 2.08 (3 H, s), 2.26 - 2.41(6 H, m), 2.43 (3 H, s), 3.10 - 3.21 (1 H, m), 3.36 - 3.53 (4 H, m), 3.58 - 3.72 (3 H, m), 5.90 (1 H, dd, J=8.4, 5.2Hz), 6.71 (1 H, t-like), 6.79 - 6.84 (2 H, m), 6.93 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.98 (1 H, ddd, J=8.4, 2.4, 1.0Hz), 7.12 (1 H, ddd, J=8.0, 2.1, 1.0Hz), 7.28 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.30 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.98 (1 H, s).

IR (KBr) 1653, 1593, 1553, 1485, 1472, 1427, 1373, 1306, 1271 and 1221  $\text{cm}^{-1}$ .

【0194】

#### Working Example 169

(Production of compound 169)

4 - [3 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] imino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] propyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (1.80 g, 3.04mmol) was melted in methanol (30 ml).

cyano tri hydro sodium borate (0.38 g) and acetic acid (1.0 ml) was added.

mixture 12 hours was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (300 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (75 ml), water (75 ml) and it washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuomatogurafii] (hexane:ethylacetate =1:3 \*ethylacetate:ethanol =20:1), 4 - [3 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy) anilino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] propyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 169) (1.39 g) as amorphous.

Calcd:C, 62.89;H, 7.09;N, 13.75.

Found:C, 62.62;H, 7.19;N, 13.61.

$^1\text{H}$ -nmr (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.46 (9 H, s), 1.74 - 2.14 (4 H, m), 2.38 - 2.43 (6 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.32 - 3.54 (2 H, m), 3.44 (4 H, t, J=5.1Hz), 3.67 (2 H, t, J=7.3Hz), 3.77 (1 H, d, J=6.6Hz), 4.48 (1 H, q-like), 6.32 - 6.47 (3 H, m), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.8, 1.9, 0.9Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.4Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.3Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1694, 1593, 1557, 1472, 1427, 1223 and 1150  $\text{cm}^{-1}$

m<sup>-1</sup>.

【0195】

実施例 170

(化合物 170 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(299mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(469mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

メタンスルホニルクロリド(76μl)を加えた。

混合物を室温で 15.5 時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1 ついでヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-(メチルスルホニル)-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 170)(119mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S・0.75H<sub>2</sub>O として  
elemental analysis values  
C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S・0.75H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C,56.83;H,6.09;N,14.73.

Found:C,56.80;H,6.21;N,14.45.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.89-1.97(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.46(3H,s), 2.64(2H,t,J=6.6Hz), 2.66(4H,t,J=4.8Hz), 2.77(3H,s), 3.21(4H,t,J=4.8Hz), 3.34-3.39(1H,m), 3.47-3.54(1H,m), 3.73-3.86(3H,m), 4.51(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.44(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.05(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1343,1327,1223,1161,963,779cm<sup>-1</sup>.

【0196】

&lt;sup&gt;-1&lt;/sup&gt;.

[0195]

Working Example 170

(Production of compound 170 )

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl)ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (299 mg) in THF (10 ml), it added potassium carbonate (469 mg).

mixture 5 min was agitated with room temperature .

methane sulfonyl chloride (76;μl) was added.

mixture 15.5 hours was agitated with room temperature .

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:one it is, with hexane :ethylacetate =1:3

\*ethylacetate :methanol =10:1 ), N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[2-[4-(methyl sulfonyl)-1-piperazinyl]ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 170 ) (119 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 56.83;H, 6.09;N, 14.73.

Found:C, 56.80;H, 6.21;N, 14.45.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>);δ 1.89 - 1.97 (1 H, m ), 2.05 - 2.13 (1 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 2.64 (2 H, t, J=6.6Hz ), 2.66(4 H, t, J=4.8Hz ), 2.77 (3 H, s ), 3.21 (4 H, t, J=4.8Hz ), 3.34 - 3.39 (1 H, m ), 3.47 - 3.54 (1 H, m ), 3.73 - 3.86 (3 H, m ),4.51 (1 H, br ), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.44 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.05 (1 H, s ).

IR (KBr )  
1,593,155,715,141,489,147,214,291,343,132,712,231,161,963,779 cm <sup>-1</sup>.

[0196]

## 実施例 171

## (化合物 171 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(308mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(483mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

1-(クロロアセチル)ピロリジン(76mg)及びヨウ化ナトリウム(35mg)を加えた。

混合物を室温で 15 時間ついで 50 deg C で 7.5 時間攪拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 171)(160mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{32}H_{40}$  elemental analysis values  
 $C_{32}H_{40}O_2 \cdot 1.25H_2O$  と  $C_{32}H_{40}O_2 \cdot 1.25H_2O$  として  
 doing

Calcd: C, 62.73; H, 6.99; N, 16.00.

Found: C, 62.69; H, 7.00; N, 15.78.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.82-1.99(5H, m), 2.07-2.13(1H, m), 2.45(3H, s), 2.56-2.61(10H, m), 3.10(2H, s), 3.33-3.37(1H, m), 3.44-3.55(5H, m), 3.61-3.70(1H, m), 3.86-3.95(2H, m), 4.50(1H, brs), 6.33-6.38(2H, m), 6.45(1H, dd, J=8.1, 1.2Hz), 6.91(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.8Hz), 7.01(1H, t, J=2.1Hz), 7.06(1H, ddd, J=8.0, 1.7, 1.1Hz), 7.16(1H, t, J=8.1Hz), 7.24(1H, t, J=7.8Hz), 8.02(1H, s).

IR(KBr) 1632, 1593, 1557, 1514, 1472, 1431, 1333, 1225, 1150  $cm^{-1}$ .

[0197]

## 実施例 172

## (化合物 172 の製造)

## Working Example 171

## (Production of compound 171 )

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3-d] pyrimidine-5-amine 4acetate (308 mg) in THF (10 ml), it added potassium carbonate (483 mg).

mixture 5 min was agitated with room temperature.

1-(chloroacetyl) pyrrolidine (76 mg) and sodium iodide (35 mg) was added.

mixture with room temperature 15 hours 7.5 hours was agitated next with 50 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum, ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 1:1\*1:2), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-[4-[2-oxo-2-(1-pyrrolidinyl) ethyl]-1-piperazinyl] ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 171) (160 mg) as amorphous.

Calcd: C, 62.73; H, 6.99; N, 16.00.

Found: C, 62.69; H, 7.00; N, 15.78.

$^1H$ -nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.82 - 1.99 (5 H, m), 2.07 - 2.13 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.56 - 2.61 (10 H, m), 3.10 (2 H, s), 3.33 - 3.37 (1 H, m), 3.44 - 3.55 (5 H, m), 3.61 - 3.70 (1 H, m), 3.86 - 3.95 (2 H, m), 4.50 (1 H, brs), 6.33 - 6.38 (2 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 1.2Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.8Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.7, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1632, 1593, 1557, 1514, 1472, 1431, 1333, 1225 and 1150  $cm^{-1}$ .

[0197]

## Working Example 172

## (Production of compound 172 )

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(304mg)、1-アクリロイルピロリジン(115mg)及びトリエチルアミン(0.48ml)をエタノール(5.0ml)に混合させ、90 deg C で 13 時間撹拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[3-オキシ-3-(1-ピロリジニル)プロピル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 172)(237mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>Cl

N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>・2H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,61.91;H,7.24;N,15.31.

Found:C,61.73;H,7.26;N,15.13.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.81-2.11(6H,m), 2.45(3H,s), 2.43-2.60(12H,m), 2.75(2H,t,J=7.7 Hz), 3.39-3.55(6H,m), 3.66-3.70(1H,m), 3.84-3.88(2H,m), 4.49(1H,brs), 6.34-6.38(2H,m), 6.44(1H,d,J=7.5Hz), 6.92(1H,d,J=8.4Hz), 7.01-7.07(2H,m), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1 Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1341,1223,1150,731cm<sup>-1</sup>.

#### 【0198】

##### 実施例 173

(化合物 173 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(296mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(464mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間撹拌した。

4-クロロベンゾイルクロリド(63 μl)を加えた。

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (304 mg ), 1-acryloyl pyrrolidine (115 mg ) and mixing triethylamine (0.48 ml ) to ethanol (5.0 ml ), 13 hours itagitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - [4 - [3 -oxo -3- (1 -pyrrolidinyl ) propyl ] - 1 -piperazinyl ] ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 172 ) (237 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 61.91;H, 7.24;N, 15.31 .

Found:C, 61.73;H, 7.26;N, 15.13.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ;de 1.81 - 2.11 (6 H, m ), 2.45 (3 H, s ), 2.43 - 2.60 (12 H, m ), 2.75 (2 H, t, J=7.7Hz ), 3.39 -3.55 (6 H, m ), 3.66 - 3.70 (1 H, m ), 3.84 - 3.88 (2 H, m ), 4.49 (1 H, brs ), 6.34 - 6.38 (2 H, m ), 6.44(1 H, d, J=7.5Hz ), 6.92 (1 H, d, J=8.4Hz ), 7.01 - 7.07 (2 H, m ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr )

159,315,571,514,148,914,721,429,134,112,231,150,731 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0198】

##### Working Example 173

(Production of compound 173 )

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (296 mg ) in THF (10 ml ), it added potassium carbonate (464 mg ).

mixture 5 min was agitated with room temperature .

4 -chlorobenzoyl chloride (63;μ l ) was added.

混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。

エタノール(0.50ml)を加え、10 分間撹拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、8-[2-[4-(4-クロロベンゾイル)-1-ピペラジニル]エチル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 173)(247mg)をアモルファスとして得た。

元 elemental analysis values

素 C<sub>33</sub>H<sub>34</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>\*0.5H<sub>2</sub>O\*0.5EtOAc  
分 doing

析  
値

C<sub>3</sub>

H<sub>3</sub>

C<sub>4</sub>

Cl

N<sub>2</sub>

O<sub>6</sub>

2

0

5H

2

O

0

5E

tO

Ac

と

し

て

Calcd: C, 62.68; H, 5.86; N, 12.53.

Found: C, 62.47; H, 5.90; N, 12.39.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93-1.97(1H, m), 2.07-2.12(1H, m), 2.45(3H, s), 2.51-2.65(6H, m), 3.36-3.40(3H, m), 3.49-3.55(2H, m), 3.75-3.86(4H, m), 4.51(1H, t-like), 6.33(1H, t, J=2.3Hz), 6.38(1H, dd, J=7.8, 2.1Hz), 6.44(1H, dd, J=7.8, 2.1Hz), 6.92(1H, ddd, J=8.2, 2.2, 0.8Hz), 7.01(1H, t, J=2.1Hz), 7.06(1H, ddd, J=7.5, 2.0, 0.8Hz), 7.16(1H, t, J=8.1Hz), 7.25(1H, t, J=8.1Hz), 7.33-7.41(4H, m), 8.06(1H, s).

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

Including ethanol (0.50 ml ), 10 min it agitated.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate :methanol =10:1 ), 8 - [2 - [4 - (4 -chlorobenzoyl ) - 1 -piperazinyll ethyl ] -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido-it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 173 ) (247 mg ) as the amorphous .

Calcd: C, 62.68; H, 5.86; N, 12.53.

Found: C, 62.47; H, 5.90; N, 12.39.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.93 - 1.97 (1 H , m ) , 2.07 - 2.12 (1 H , m ) , 2.45 (3 H , s ) , 2.51 - 2.65 (6 H , m ) , 3.36 - 3.40 (3 H , m ) , 3.49 - 3.55 (2 H , m ) , 3.75 - 3.86 (4 H , m ) , 4.51 (1 H , t-like ) , 6.33 (1 H , t , J=2.3Hz ) , 6.38 (1 H , dd , J=7.8 , 2.1Hz ) , 6.44 (1 H , dd , J=7.8 , 2.1Hz ) , 6.92 (1 H , ddd , J=8.2 , 2.2 , 0.8Hz ) , 7.01 (1 H , t , J=2.1Hz ) , 7.06 (1 H , ddd , J=7.5 , 2.0 , 0.8Hz ) , 7.16 (1 H , t , J=8.1Hz ) , 7.25 (1 H , t , J=8.1Hz ) , 7.33 - 7.41 (4 H , m ) , 8.06 (1 H , s ) .

IR(KBr)1595,1557,1514,1489,1472,1433,1223,1150 $\text{cm}^{-1}$ .

[0199]

実施例 174

(化合物 174 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(295mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(462mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間撹拌した。

4-フルオロフェニルイソシアナート(56  $\mu\text{l}$ )を加えた。

混合物を室温で 1 時間撹拌した。

エタノール(0.50ml)を加え、20 分間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:メタノール=10:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-N-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジニルカルボキサミド(化合物 174)(258mg)をアモルファスとして得た。

元素分析 elemental analysis values

値  $\text{C}_{33}\text{H}_{35}$

$\text{ClFN}_7\text{O}_2 \cdot$

$\text{H}_2\text{O} \cdot 0.25$

$\text{EtOAc}$  と

して

Calcd:C,62.24;H,5.99;N,14.94.

Found:C,62.21;H,5.92;N,14.92.

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.93-2.13(2H,m), 2.46(3H,s), 2.59-2.65(6H,m), 3.36-3.56(6H,m), 3.73-3.88(3H,m), 4.51(1H,brs), 6.28(1H,brs), 6.34(1H,t,J=2.4Hz), 6.38(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.91-7.07(5H,m), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 7.26-7.32(2H,m), 8.05(1H,s).

IR(KBr)1645,1595,1553,1510,1489,1472,1427,1

IR (KBr ) 1595, 1557, 1514, 1489, 1472, 1433, 1223 and 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

[0199]

Working Example 174

(Production of compound 174 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [2 - (1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate (295 mg ) in THF (10 ml ) , it added potassium carbonate (462 mg ) .

mixture 5 min was agitated with room temperature .

4 -fluorophenyl isocyanate (56;  $\mu\text{l}$  ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Including ethanol (0.50 ml ) , 20 min it agitated.

reaction mixture was concentrated under vacuum , ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate :methanol =10:1 ) , 4 - [2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] ethyl ] -N- (4 -fluorophenyl ) - 1 -piperazine carboxamide it acquired (compound 174 ) (258 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 62.24;H, 5.99;N, 14.94.

Found:C, 62.21;H, 5.92;N, 14.92.

$^1\text{H-nmr}$  (300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ; $\delta$  1.93 - 2.13 (2 H, m ) , 2.46 (3 H, s ) , 2.59 - 2.65 (6 H, m ) , 3.36 - 3.56 (6 H, m ) , 3.73 - 3.88 (3 H, m ) , 4.51 (1 H, brs ) , 6.28 (1 H, brs ) , 6.34 (1 H, t, J=2.4Hz ) , 6.38 (1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz ) , 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz ) , 6.91 - 7.07 (5 H, m ) , 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz ) , 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ) , 7.26 - 7.32 (2 H, m ) , 8.05 (1 H, s ) .

IR (KBr ) 1645, 1595, 1553, 1510, 1489, 1472, 1427, 1304,

304,1250,1221,1150 cm<sup>-1</sup>.

【0200】

実施例 175

(化合物 175 の製造)

4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.27 g, 2.14mmol)を酢酸エチル(22ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(11ml)を加えた。

混合物を室温で 22 時間撹拌した。

析出した結晶を濾取し、乾燥し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(化合物 175)(1.33g)を無色固体として得た。

【0201】

実施例 176

(化合物 176 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(301mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(462mg)を加えた。

1-(クロロアセチル)ピロリジン(72mg)及びヨウ化ナトリウム(33mg)を加えた。

混合物を 90 deg C で 12 時間撹拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-[4-[2-オキソ-2-(1-ピロリジニル)エチル]-1-ピペラジニル]プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 176)(150mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values

C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O として

Calcd: C, 63.70; H, 7.13; N, 15.76.

1250, 1221 and 1150 cm<sup>-1</sup>.

【0200】

Working Example 175

(Production of compound 175)

4 - [ 3 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 ( 5 H ) - yl ] propyl ] - 1 - piperazine carboxylic acid t - butyl melting ( 1.27 g, 2.14mmol ) in ethylacetate ( 22 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid - ethylacetate ( 11 ml ).

mixture 22 hours was agitated with room temperature .

It filtered crystal which it precipitated, dried, N - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 - methyl - 8 - [ 3 - ( 1 - piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido it acquired [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 5 - amine 4 acetate ( compound 175 ) ( 1.33 g ) as the colorless solid .

【0201】

Working Example 176

(Production of compound 176)

N - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 - methyl - 8 - [ 3 - ( 1 - piperazinyl ) propyl ] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido suspension doing [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 5 - amine 4 acetate ( 301 mg ) in THF ( 10 ml ), it added potassium carbonate ( 462 mg ).

1 - ( chloroacetyl ) pyrrolidine ( 72 mg ) and sodium iodide ( 33 mg ) was added.

mixture 12 hours was agitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum , ethylacetate ( 100 ml ) was added.

mixture water ( 30 ml ) and was washed with saturated saline ( 20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [ shirikagerukaramukuromatogurafii ] ( basic : hexane : ethylacetate = 3 : 1 \* ethylacetate ), N - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 - methyl - 8 - [ 3 - [ 4 - [ 2 - oxo - 2 - ( 1 - pyrrolidinyl ) ethyl ] - 1 - piperazinyl ] propyl ] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido it acquired the [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 5 - amine ( compound 176 ) ( 150 mg ) as amorphous .

Calcd: C, 63.70; H, 7.13; N, 15.76.

Found: C, 63.87; H, 7.18; N, 15.54.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76-1.99(7H, m), 2.06-2.13(1H, m), 2.40(4H, t, J=7.2Hz), 2.45(3H, s), 2.52-2.59(6H, m), 3.12(2H, s), 3.45(1H, dt, J=12.9, 4.5Hz), 3.48(4H, t, J=6.6Hz), 3.43-3.53(1H, m), 3.66(2H, dd, J=8.1, 6.3Hz), 3.83(1H, d, J=3.9Hz), 4.48(1H, br), 6.34(1H, t, J=2.1Hz), 6.37(1H, d, J=8.1, 2.7Hz), 6.45(1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.91(1H, ddd, J=8.3, 2.5, 0.8Hz), 7.01(1H, t, J=2.1Hz), 7.06(1H, ddd, J=8.0, 1.9, 0.8Hz), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.24(1H, t, J=8.1Hz), 8.02(1H, s).

IR(KBr) 1634, 1593, 1557, 1516, 1489, 1472, 1429, 1333, 1308, 1269, 1225, 1150, 731 cm<sup>-1</sup>.

[0202]

実施例 177

(化合物 177 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(305mg)、1-アクリロイルピロリジン(113mg)及びトリエチルアミン(0.47ml)をエタノール(5.0ml)に混合させ、90 deg C で 12 時間撹拌した。

反応混合物を、減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(4-[3-オキソ-3-(1-ピロリジニル)プロピル]-1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 177)(247mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>ClN  
7O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O として

elemental analysis values  
C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>・H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd: C, 64.19; H, 7.29; N, 15.41.

Found: C, 64.36; H, 7.27; N, 15.42.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79-2.00(7H, m), 2.05-2.19(1H, m), 2.39(4H, t, J=7.1Hz), 2.45(3H, s), 2.48-2.58(8H, m), 2.76(2H, t, J=7.8Hz), 3.33-3.51(6H, m), 3.66(2H, t, J=7.2Hz), 3.78(1H, d, J=5.

Found: C, 63.87; H, 7.18; N, 15.54.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.76 - 1.99 (7 H, m), 2.06 - 2.13 (1 H, m), 2.40 (4 H, t, J=7.2Hz), 2.45 (3 H, s), 2.52 - 2.59 (6 H, m), 3.12 (2 H, s), 3.45 (1 H, dt, J=12.9, 4.5Hz), 3.48 (4 H, t, J=6.6Hz), 3.43 - 3.53 (1 H, m), 3.66 (2 H, dd, J=8.1, 6.3Hz), 3.83 (1 H, d, J=3.9Hz), 4.48 (1 H, br), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 2.7Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.5, 0.8Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.9, 0.8Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.02 (1 H, s).

[0202]

Working Example 177

(Production of compound 177)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[3-(1-piperazinyl)propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (305 mg), 1-acryloyl pyrrolidine (113 mg) and mixing triethylamine (0.47 ml) to ethanol (5.0 ml), 12 hours itagitated with 90 deg C.

reaction mixture was concentrated, under vacuum, ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 1:1\*1:2\*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[3-[4-[3-oxo-3-(1-pyrrolidinyl)propyl]-1-piperazinyl]propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired the [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 177) (247 mg) as amorphous.

Calcd: C, 64.19; H, 7.29; N, 15.41.

Found: C, 64.36; H, 7.27; N, 15.42.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.79 - 2.00 (7 H, m), 2.05 - 2.19 (1 H, m), 2.39 (4 H, t, J=7.1Hz), 2.45 (3 H, s), 2.48 - 2.58 (8 H, m), 2.76 (2 H, t, J=7.8Hz), 3.33 - 3.51 (6 H, m), 3.66 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.78



7Hz), 4.49(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.4Hz), 6.37(1H,dd,J=8.0,2.3Hz), 6.44(1H,d,J=7.5Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1557,1516,1489,1472,1431,1223,1150 $\text{cm}^{-1}$ .

【0203】

実施例 178

(化合物 178 の製造)&実施例 180(化合物 180 の製造)

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(1.11g, 3.03mmol)の THF(30ml)溶液に炭酸カリウム(1.67g)及びアセチルブロミド(0.55ml)を加えた。

混合物を室温で 12 時間攪拌した。

エタノール(5.0ml)を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物を水(100ml)及び飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=10:0:10:1、塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル:ヘキサン:酢酸エチル=1:3→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1→酢酸エチル:エタノール:トリエチルアミン=100:10:1)で精製し、N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド(化合物 180)(437mg)をアモルファスで得た。

また、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド(化合物 178)(712mg)は、さらに酢酸エチル-エーテルで再結晶を行い、無色結晶として得た。

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド

mp141-143 deg C.

(1 H, d, J=5.7Hz), 4.49 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.4Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 2.3Hz), 6.44 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.02(1 H, s).

IR (KBr) 1593, 1557, 1516, 1489, 1472, 1431, 1223 and 1150  $\text{cm}^{-1}$ .

【0203】

Working Example 178

(Production of compound 178) & Working Example 180 (Production of compound 180)

N-[4-(4-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido potassium carbonate (1.67 g) and acetyl bromide (0.55 ml) was added to the THF (30 ml) solution of [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (1.11 g, 3.03mmol).

mixture 12 hours was agitated with room temperature.

Including ethanol (5.0 ml), mixture 10 min was agitated with the room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (100 ml) and was washed with saturated saline (75 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

solvent was removed under vacuum, residue was refined with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane:ethylacetate =1:2\*ethylacetate:ethylacetate:ethanol =20:1\*10:1\*ethylacetate:ethanol:triethylamine =100:10:1, basic:hexane:ethylacetate =1:1\*ethylacetate, hexane:ethylacetate =1:3 \*ethylacetate\*ethylacetate:ethanol =20:1\*10:1\*ethylacetate:ethanol:triethylamine =100:10:1), N-(8-acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl)-N-[4-(4-chlorophenoxy) phenyl] acetamide (compound 180) (437 mg) was acquired with the amorphous.

In addition, N-[4-(4-chlorophenoxy) phenyl]-N-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) acetamide (compound 178) (712 mg) furthermore did recrystallization with ethylacetate-ether, acquired as colorless crystal.

N-[4-(4-chlorophenoxy) phenyl]-N-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) acetamide

mp141-143deg C.

元素分析値  $C_{22}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{22}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$  として  
doing

Calcd: C, 63.23; H, 5.31; N, 13.41.

Calcd: C, 63.23; H, 5.31; N, 13.41.

Found: C, 63.23; H, 5.32; N, 13.51.

Found: C, 63.23; H, 5.32; N, 13.51.

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.77-2.04 (2H, m), 1.91 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.15-3.24 (1H, m), 3.39-3.47 (1H, m), 5.19 (1H, brs), 6.02 (1H, dd,  $J=8.9, 5.3$  Hz), 6.90-6.98 (6H, m), 7.30-7.35 (2H, m), 8.13 (1H, s).

$^1H$ -nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.77 - 2.04 (2 H, m), 1.91 (3 H, s), 2.45 (3 H, s), 3.15 - 3.24 (1 H, m), 3.39 - 3.47 (1 H, m), 5.19 (1 H, brs), 6.02 (1 H, dd,  $J=8.9, 5.3$  Hz), 6.90 - 6.98 (6 H, m), 7.30 - 7.35 (2 H, m), 8.13 (1 H, s).

IR (KBr) 1657, 1601, 1570, 1505, 1485, 1433, 1389, 1321, 1306, 1242, 1229, 735  $cm^{-1}$ .

IR (KBr) 1657, 1601, 1570, 1505, 1485, 1433, 1389, 1321, 1306, 1242, 1229, 735  $cm^{-1}$ .

N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]アセトアミド

N-(8-acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl) -N- [4 - (4 -chlorophenoxy) phenyl] acetamide

元素分析値  $C_{24}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 0.2H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{24}H_{23}ClN_4O_3 \cdot 0.2H_2O$  として  
doing

Calcd: C, 63.42; H, 5.19; N, 12.33.

Calcd: C, 63.42; H, 5.19; N, 12.33.

Found: C, 63.16; H, 5.19; N, 12.41.

Found: C, 63.16; H, 5.19; N, 12.41.

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.80-1.92 (1H, m), 1.92 (3H, s), 2.05-2.15 (1H, m), 2.56 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.54 (1H, ddd,  $J=13.5, 9.9, 3.6$  Hz), 3.98 (1H, ddd,  $J=13.7, 6.3, 4.1$  Hz), 6.04 (1H, dd,  $J=8.4, 6.6$  Hz), 6.91 (4H, br), 6.93-7.01 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.55 (1H, s).

$^1H$ -nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.80 - 1.92 (1 H, m), 1.92 (3 H, s), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.56 (3 H, s), 2.62 (3 H, s), 3.54 (1 H, ddd,  $J=13.5, 9.9, 3.6$  Hz), 3.98 (1 H, ddd,  $J=13.7, 6.3, 4.1$  Hz), 6.04 (1 H, dd,  $J=8.4, 6.6$  Hz), 6.91 (4 H, br), 6.93 - 7.01 (2 H, m), 7.31 - 7.36 (2 H, m), 8.55 (1 H, s).

IR (KBr) 1661, 1590, 1545, 1505, 1485, 1435, 1370, 1314, 1265, 1238  $cm^{-1}$ .

IR (KBr) 1661, 1590, 1545, 1505, 1485, 1435, 1370, 1314, 1265 and 1238  $cm^{-1}$ .

【0204】

[0204]

実施例 179

Working Example 179

(化合物 179 の製造)

(Production of compound 179)

4-[4-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル (3.30g, 5.45mmol) をメタノール (55ml) に溶解させた。

4 - [4 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy) phenyl] imino] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (3.30 g, 5.45mmol) was melted in methanol (55 ml).

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム (0.69g) 及び酢酸 (1.65ml) を加えた。

cyano tri hydro sodium borate (0.69 g) and acetic acid (1.65 ml) was added.

混合物を室温で終夜撹拌した。

mixture overnight stirring was done with room temperature.

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル (300ml) を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (100ml)、水 (75ml) 及び飽和食塩水 (50ml) で洗浄した。

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (300 ml), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (100 ml), water (75 ml) and it washed with saturated saline (50 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=4:1→2:1→3:2)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl it acquired (2.78g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>43</sub> elemental analysis values  
C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>O<sub>3</sub>・0.33H<sub>2</sub>O と C<sub>33</sub>H<sub>43</sub>O<sub>3</sub>・0.33H<sub>2</sub>O  
として doing

Calcd:C,64.64;H,7.18;N,13.71.

Found:C,64.45;H,7.27;N,13.43.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.46(9H,s), 1.48-1.56(2H,m), 1.64(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.86-1.96(1H,m), 2.02-2.12(1H,m), 2.36-2.42(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.9,4.6Hz), 3.43(4H,t,J=5.0Hz), 3.47-3.50(1H,m), 3.66(2H,t,J=4.1Hz), 3.78(1H,d,J=6.6Hz), 4.49(1H,q,J=5.1Hz), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1694,1593,1557,1514,1489,1472,1427,1366,1264,1248,1223,1173,1148cm<sup>-1</sup>.

[0205]

実施例 181

(化合物 181 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(308mg)をTHF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(483mg)を加えた。

混合物を室温で 10 分間攪拌した。

5-イソオキサゾリルカルボニルクロリド(67mg)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エ

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =4 : 1 \*2:1\*3:2 ) , 4 - [ 4 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 179 ) ( 2.78 g ) as amorphous .

Calcd:C, 64.64;H, 7.18;N, 13.71.

Found:C, 64.45;H, 7.27;N, 13.43.

<sup>1</sup>H-nmr ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; δ 1.46 ( 9 H , s ) , 1.48 - 1.56 ( 2 H , m ) , 1.64 ( 2 H , quintet , J=7.4Hz ) , 1.86 - 1.96 ( 1 H , m ) , 2.02 - 2.12 ( 1 H , m ) , 2.36 - 2.42 ( 6 H , m ) , 2.46 ( 3 H , s ) , 3.32 ( 1 H , dt , J=12.9 , 4.6Hz ) , 3.43 ( 4 H , t , J=5.0Hz ) , 3.47 - 3.50 ( 1 H , m ) , 3.66 ( 2 H , t , J=4.1Hz ) , 3.78 ( 1 H , d , J=6.6Hz ) , 4.49 ( 1 H , q , J=5.1Hz ) , 6.34 ( 1 H , t , J=2.3Hz ) , 6.37 ( 1 H , dd , J=8.0 , 1.7Hz ) , 6.45 ( 1 H , dd , J=8.1 , 1.5Hz ) , 6.92 ( 1 H , ddd , J=8.2 , 2.3 , 1.0Hz ) , 7.01 ( 1 H , t , J=2.1Hz ) , 7.06 ( 1 H , ddd , J=8.0 , 2.0 , 0.8Hz ) , 7.16 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) , 7.24 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) 8.02 ( 1 H , s ) .

IR (KBr ) 1694 , 1593 , 1557 , 1514 , 1489 , 1472 , 1427 , 1366 , 1264 , 1248 , 1223 , 1173 and 1148 cm<sup>-1</sup>.

[0205]

Working Example 181

(Production of compound 181 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 2 - ( 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5 , 6 , 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine 4acetate ( 308 mg ) in THF ( 10 ml ) , it added potassium carbonate ( 483 mg ) .

mixture 10 min was agitated with room temperature .

5 -isooxazolyl carbonyl chloride ( 67 mg ) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

ethylacetate ( 100 ml ) was added.

mixture water ( 30 ml ) and was washed with saturated saline ( 20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate

チル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-[4-(5-イソオキサゾリルカルボニル)-1-ピペラジニル]エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 181)(186mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{30}H_{32}$  elemental analysis values  
 $C_{12}N_7O_3 \cdot 0.75H_2O$  と  
 して doing

Calcd: C, 61.32; H, 5.75; N, 16.69.

Found: C, 61.33; H, 5.67; N, 16.35.

$^1H$ -NMR(200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.93-2.09(2H, m), 2.46(3H, s), 2.60-2.67(6H, m), 3.34-3.58(2H, m), 3.72-3.81(7H, m), 4.50(1H, br), 6.34-6.47(3H, m), 6.78(1H, d, J=1.8Hz), 6.92(1H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz), 7.01(1H, t, J=2.0Hz), 7.06(1H, ddd, J=7.8, 2.1, 1.0Hz), 7.17(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, t, J=8.1Hz), 8.05(1H, s), 8.32(1H, d, J=1.8Hz).

IR(KBr) 1642, 1593, 1557, 1509, 1472, 1429, 1256, 1223, 1150, 733  $cm^{-1}$ .

#### 【0206】

##### 実施例 182

(化合物 182 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(289mg)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(432mg)を加えた。

混合物を室温で 5 分間攪拌した。

5-イソオキサゾリルカルボニルクロリド(60mg)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[3-[4-(5-イソオキサゾリルカルボニル)-1-ピペラジニル]プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 182)(176mg)をアモ

=2:1\*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 8 - [2 - [4 - (5 -isooxazolyl carbonyl) - 1 -piperazinyl] ethyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 181) (186 mg) as amorphous .

Calcd: C, 61.32; H, 5.75; N, 16.69.

Found: C, 61.33; H, 5.67; N, 16.35.

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.93 - 2.09 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.60 - 2.67 (6 H, m), 3.34 - 3.58 (2 H, m), 3.72 - 3.81 (7 H, m), 4.50 (1 H, br), 6.34 - 6.47 (3 H, m), 6.78 (1 H, d, J=1.8Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.2, 1.1Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.8, 2.1, 1.0Hz), 7.17 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.05 (1 H, s), 8.32 (1 H, d, J=1.8Hz).

IR (KBr) 164,215,931,557,150,914,721,429,125,612,231,150,733  $cm^{-1}$ .

#### 【0206】

##### Working Example 182

(Production of compound 182)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 2 -methyl -8- [3 - (1 -piperazinyl) propyl] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido suspension doing[2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (289 mg) in THF (10 ml), it added potassium carbonate (432 mg).

mixture 5 min was agitated with room temperature .

5 -isooxazolyl carbonyl chloride (60 mg) was added.

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] - 8 - [3 - [4 - (5 -isooxazolyl carbonyl) - 1 -piperazinyl] propyl] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 182) (176 mg) as amorphous .

ルファスとして得た。

元素分析値  $C_{31}H_{34}ClN_7O_3 \cdot H_2O$   
として

elemental analysis values  $C_{31}$

$H_{34}ClN_7O_3 \cdot H_2O$   
doing

Calcd: C, 61.43; H, 5.99; N, 16.18.

Calcd: C, 61.43; H, 5.99; N, 16.18.

Found: C, 61.55; H, 6.02; N, 15.94.

Found: C, 61.55; H, 6.02; N, 15.94.

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.79-1.98 (3H, m), 2.05-2.15 (1H, m), 2.45 (2H, t,  $J=6.9$ Hz), 2.46 (3H, s), 2.54-2.56 (4H, m), 3.32-3.54 (2H, m), 3.65-3.78 (7H, m), 4.49 (1H, br), 6.33-6.40 (2H, m), 6.42-6.47 (1H, m), 6.78 (1H, d,  $J=2.0$ Hz), 6.92 (1H, ddd,  $J=8.2, 2.5, 1.0$ Hz), 7.01 (1H, t,  $J=2.0$ Hz), 7.06 (1H, dd,  $J=7.8, 2.0, 1.1$ Hz), 7.16 (1H, t,  $J=8.2$ Hz), 7.25 (1H, t,  $J=8.1$ Hz), 8.04 (1H, s), 8.32 (1H, d,  $J=1.8$ Hz).

$^1H$ -nmr (200 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.79 - 1.98 (3 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.45 (2 H, t,  $J=6.9$ Hz), 2.46 (3 H, s), 2.54 - 2.56 (4 H, m), 3.32 - 3.54 (2 H, m), 3.65 - 3.78 (7 H, m), 4.49 (1 H, br), 6.33 - 6.40 (2 H, m), 6.42 - 6.47 (1 H, m), 6.78 (1 H, d,  $J=2.0$ Hz), 6.92 (1 H, ddd,  $J=8.2, 2.5, 1.0$ Hz), 7.01 (1 H, t,  $J=2.0$ Hz), 7.06 (1 H, ddd,  $J=7.8, 2.0, 1.1$ Hz), 7.16 (1 H, t,  $J=8.2$ Hz), 7.25 (1 H, t,  $J=8.1$ Hz), 8.04 (1 H, s), 8.32 (1 H, d,  $J=1.8$ Hz).

IR (KBr) 1640, 1593, 1557, 1514, 1472, 1429, 1267, 1221, 1150  $cm^{-1}$ .

IR (KBr) 1640, 1593, 1557, 1514, 1472, 1429, 1267, 1221 and 1150  $cm^{-1}$ .

【0207】

[0207]

実施例 183

Working Example 183

(化合物 183 の製造)

(Production of compound 183)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩 (296mg)、5-メチルピラジン-2-カルボン酸 (74mg)、炭酸カリウム (464mg)、WSC (129mg) 及び 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (91mg) を DMF (2.5ml) に懸濁させ、室温で 15 時間撹拌した。

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine 4acetate (296 mg), 5-methyl pyrazine-2- carboxylic acid (74 mg), potassium carbonate (464 mg), suspension doing WSC (129 mg) and 1-hydroxy-7-aza benzotriazole (91 mg) in DMF (2.5 ml), 15 hours it agitated with room temperature.

反応混合物を濾過し、濾液を分取 HPLC で精製した。

reaction mixture was filtered, filtrate was refined with fraction collection HPLC.

酢酸エチル (50ml) を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15ml) 及び飽和食塩水 (20ml) で洗浄した。

Including ethylacetate (50 ml), saturated sodium bicarbonate aqueous solution (15 ml) and you washed with the saturated saline (20 ml).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-[4-[(5-メチル-2-ピラジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル]エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン (化合物 183) (149mg) をアモルファスとして得た。

Under vacuum, it removed solvent, N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-[4-[(5-methyl-2-pyrazinyl) carbonyl]-1-piperazinyl] ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 183) (149 mg) as amorphous.

元素分析値  $C_{32}H_{35}ClN_8O_2 \cdot H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{32}H_{35}ClN_8O_2 \cdot H_2O$   
doing

Calcd: C, 62.28; H, 6.04; N, 18.16.

Calcd: C, 62.28; H, 6.04; N, 18.16.

Found: C, 62.37; H, 6.14; N, 17.82.

Found: C, 62.37; H, 6.14; N, 17.82.

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.90-1.97 (1H, m), 2.05-2.13 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.56 (2H, t,  $J=5.1$ Hz)

$^1H$ -nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.90 - 1.97 (1 H, m), 2.05 - 2.13 (1 H, m), 2.45 (3 H, s),

z), 2.61-2.67(4H,m), 2.62(3H,s), 3.38(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.53(1H,ddd,J=12.6,10.4,3.2Hz), 3.61(2H,t,J=4.8Hz), 3.70-3.89(5H,m), 4.50(1H,q-like), 6.33(1H,t,J=2.2Hz), 6.38(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.9Hz), 6.44(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 6.91(1H,dd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.04(1H,s), 8.41(1H,d,J=1.2Hz), 8.83(1H,d,J=1.2Hz).

IR(KBr)1593,1557,1512,1491,1472,1433,1298,1269,1223,1150,999,733cm<sup>-1</sup>.

## 【0208】

## 実施例 184

## (化合物 184 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(227mg)、5-メチルピラジン-2-カルボン酸(56mg)、炭酸カリウム(348mg)、WSC(97mg)及び 1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(69mg)を DMF(2.0ml)に懸濁させ、室温で 15 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(20ml)及び飽和食塩水(15ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-[4-[(5-メチル-2-ピラジニル)カルボニル]-1-ピペラジニル]プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 184)(181mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>C  
1N<sub>8</sub>O<sub>2</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oとして  
elemental analysis values  
C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>8</sub>O<sub>2</sub>・0.5H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.71;H,6.16;N,18.01.

Found:C,63.58;H,6.14;N,17.83.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.88-1.96(1H,m), 2.07-2.13(1H,m), 2.42-2.50(4H,m), 2.45(3H,s), 2.59(2H,t,J=5.0Hz), 2.63(3H,s), 3.35(1H,dt,J=12.6,5.1Hz), 3.49(1H,ddd,J=12.8,9.7,3.2Hz), 3.66-3.71(4H,m), 3.77(1H,d,J=5.7Hz), 3.84(2H,t-like), 4.49(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.38(1H,dd,J=8.1,1.8Hz), 6.45

2.56(2 H, t, J=5.1Hz), 2.61-2.67(4 H, m), 2.62(3 H, s), 3.38(1 H, dt, J=12.3, 4.8Hz), 3.53(1 H, ddd, J=12.6, 10.4, 3.2Hz), 3.61(2 H, t, J=4.8Hz), 3.70-3.89(5 H, m), 4.50(1 H, q-like), 6.33(1 H, t, J=2.2Hz), 6.38(1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9Hz), 6.44(1 H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 6.91(1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01(1 H, t, J=2.1Hz), 7.06(1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.9Hz), 7.16(1 H, t, J=8.1Hz), 7.24(1 H, t, J=8.1Hz), 8.04(1 H, s), 8.41(1 H, d, J=1.2Hz), 8.83(1 H, d, J=1.2Hz).

IR (KBr)

1,593,155,715,121,491,147,214,331,298,126,912,231,150,999,733 cm<sup>-1</sup>.

## 【0208】

## Working Example 184

## (Production of compound 184)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[3-(1-piperazinyl)propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (227 mg), 5-methyl pyrazine -2- carboxylic acid (56 mg), potassium carbonate (348 mg), suspension doing WSC (97 mg) and 1-hydroxy -7-aza benzotriazole (69 mg) in DMF (2.0 ml), 15 hours it agitated with room temperature.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (20 ml) and was washed with saturated saline (15 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic:hexane:ethylacetate =2:1\*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[3-[4-[(5-methyl-2-pyrazinyl)carbonyl]-1-piperazinyl]propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido it acquired the [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (compound 184) (181 mg) as amorphous.

Calcd:C, 63.71;H, 6.16;N, 18.01.

Found:C, 63.58;H, 6.14;N, 17.83.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83(2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.88-1.96(1 H, m), 2.07-2.13(1 H, m), 2.42-2.50(4 H, m), 2.45(3 H, s), 2.59(2 H, t, J=5.0Hz), 2.63(3 H, s), 3.35(1 H, dt, J=12.6, 5.1Hz), 3.49(1 H, ddd, J=12.8, 9.7, 3.2Hz), 3.66-3.71(4 H, m), 3.77(1 H, d, J=5.7Hz), 3.84(2 H, t-like), 4.49(1 H, br), 6.34(1 H, t, J=2.1Hz), 6.38(1 H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 6.45(1 H,

(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.4,1.1 Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.1,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s), 8.41(1H,d-like), 8.84(1H,d,J=1.5Hz).

IR(KBr)1593,1555,1516,1489,1472,1435,1296,1271,1223,1173,1150,735 cm<sup>-1</sup>.

#### [0209]

##### 実施例 185

##### (化合物 185 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(512mg, 1.34mmol)及び炭酸カリウム(1.49g)を THF(30ml)に懸濁させ、4-クロロ-4-オキシ酪酸メチル(1.0ml)を加えた。

混合物を 85 deg C で 21 時間攪拌した。

反応混合物に酢酸エチル(200ml)を加えた。

混合物を水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=17:3、酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1、塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[3-(3-クロロフェノキシ)-2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アニリノ]-4-オキシ酪酸メチル(化合物 185)(173mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83-1.99(2H,m), 2.29-2.41(2H,m), 2.46(3H,s), 2.66(2H,t,J=6.5Hz), 3.04(3H,s), 3.13(1H,dt,J=13.2,5.2Hz), 3.40(1H,ddd,J=13.8,9.0,4.1Hz), 3.68(3H,s), 5.92(1H,dd,J=9.2,5.9Hz), 6.83(3H,br), 6.94(1H,brs), 6.98(1H,dd,J=8.7,2.4Hz), 7.10-7.13(1H,m), 7.27(2H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1736,1661,1593,1557,1485,1472,1437,1427,1406,1362,1223,1173cm<sup>-1</sup>.

#### [0210]

##### 実施例 186

##### (化合物 186 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(302mg)及び炭酸カリウム(473mg)を THF(10ml)に懸濁

dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.92(1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.1Hz), 7.01(1 H, t, J=2.1Hz), 7.06(1 H, ddd, J=8.0, 2.1, 0.8Hz), 7.16(1 H, t, J=8.0Hz), 7.25(1 H, t, J=8.1Hz), 8.03(1 H, s), 8.41(1 H, d-like), 8.84(1 H, d, J=1.5Hz).

IR (KBr)15,931,555,151,614,891,472,143,512,961,271,122,311,731,150,735 cm<sup>-1</sup>.

#### [0209]

##### Working Example 185

##### (Production of compound 185)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine (512 mg, 1.34mmol) and suspension doing potassium carbonate (1.49 g) in THF (30 ml), 4-chloro-4-oxo methyl butyrate it added (1.0 ml).

mixture 21 hour was agitated with 85 deg C.

ethylacetate (200 ml) was added to reaction mixture.

mixture water (50 ml) and was washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](ethylacetate \*ethylacetate :methanol =17:3, ethylacetate \*ethylacetate :methanol =9 : 1, basic :hexane :ethylacetate =2:1 \*ethylacetate), 4-[3-(3-chlorophenoxy)(2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl) anilino]-4-oxo methyl butyrate it acquired (compound 185) (173 mg) as oil.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.83 - 1.99 (2 H, m), 2.29 - 2.41 (2 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.66 (2 H, t, J=6.5Hz), 3.04 (3 H, s), 3.13 (1 H, dt, J=13.2, 5.2Hz), 3.40 (1 H, ddd, J=13.8, 9.0, 4.1Hz), 3.68 (3 H, s), 5.92 (1 H, dd, J=9.2, 5.9Hz), 6.83 (3 H, br), 6.94 (1 H, brs), 6.98 (1 H, dd, J=8.7, 2.4Hz), 7.10 - 7.13 (1 H, m), 7.27 (2 H, t, J=8.0Hz), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1736, 1661, 1593, 1557, 1485, 1472, 1437, 1427, 1406, 1362, 1223 and 1173 cm<sup>-1</sup>.

#### [0210]

##### Working Example 186

##### (Production of compound 186)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl)ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-amine 4acetate (302 mg) and potassium carbonate (473 mg) after suspension, trimethylsilyl

させた後、トリメチルシリルイソシアナート(0.93ml)を加えた。

混合物を室温で 71 時間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(100ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(15ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=4:1)で精製し、4-[2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]エチル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 186)(221mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{27}H_{32}ClN_7O_2 \cdot H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{27}H_{32}ClN_7O_2 \cdot H_2O$  doing

Calcd: C, 60.05; H, 6.35; N, 18.15.

Found: C, 59.85; H, 6.13; N, 17.75.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.87-1.98(1H, m), 2.05-2.15(1H, m), 2.45(3H, s), 2.52-2.56(4H, m), 2.61(2H, t, J=6.6Hz), 3.35-3.41(1H, m), 3.37(4H, t, J=5.1Hz), 3.52(1H, ddd, J=12.8, 9.8, 3.4Hz), 3.68-3.90(3H, m), 4.46(2H, brs), 4.50(1H, br), 6.33(1H, t, J=2.1Hz), 6.38(1H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.44(1H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 6.92(1H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01(1H, t, J=2.3Hz), 7.06(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.0Hz), 7.16(1H, t, J=8.1Hz), 7.25(1H, t, J=8.0Hz), 8.04(1H, s).

IR(KBr) 1655, 1595, 1557, 1514, 1472, 1433, 1223, 1150, 997, 733  $cm^{-1}$ .

#### [0211]

##### 実施例 187

##### (化合物 187 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(125mg)及び炭酸カリウム(192mg)を THF(4.0ml)に懸濁させた後、トリメチルシリルイソシアナート(0.39ml)を加えた。

混合物を室温で 72 時間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(10ml)及び水

isocyanate (0.93 ml) was added to THF (10 ml).

mixture 71 hours was agitated with room temperature.

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (20 ml) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (100 ml).

You washed organic layer with saturated saline (15 ml), dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, refined residue with the [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: ethylacetate \* ethylacetate : methanol = 4 : 1), 4 - [2 - [5 - [3 - (3 - chlorophenoxy) anilino] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine - 8 (5 H) - yl] ethyl] - 1 - piperazine carboxamide it acquired (compound 186) (221 mg) as amorphous.

Calcd: C, 60.05; H, 6.35; N, 18.15.

Found: C, 59.85; H, 6.13; N, 17.75.

$^1H$ -nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.87 - 1.98 (1 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.45 (3 H, s), 2.52 - 2.56 (4 H, m), 2.61 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.35 - 3.41 (1 H, m), 3.37 (4 H, t, J=5.1Hz), 3.52 (1 H, ddd, J=12.8, 9.8, 3.4Hz), 3.68 - 3.90 (3 H, m), 4.46 (2 H, brs), 4.50 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.44 (1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.0Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.04 (1 H, s).

IR (KBr)

16,551, 595, 155, 715, 141, 472, 143, 312, 231, 150, 997, 733  $cm^{-1}$ .

#### [0211]

##### Working Example 187

##### (Production of compound 187)

N - [3 - (3 - chlorophenoxy) phenyl] - 2 - methyl - 8 - [3 - (1 - piperazinyl) propyl] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido [2 and 3 - d] pyrimidine - 5 - amine 4 acetate (125 mg) and potassium carbonate (192 mg) after suspension, trimethylsilyl isocyanate (0.39 ml) was added to THF (4.0 ml).

mixture 72 hours was agitated with room temperature.

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (10 ml) and



(5.0ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(50ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(15ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、4-[3-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物187)(86mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82(2H,quintet,J=7.3Hz), 1.91-1.97(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.42(2H,t,J=7.5Hz), 2.455(3H,s), 2.461(4H,t,J=5.1Hz), 3.35(1H,dt,J=12.9,4.8Hz), 3.42(4H,t,J=5.3Hz), 3.49(1H,ddd,J=12.9,9.6,3.3Hz), 3.68(2H,t,J=7.4Hz), 3.77(1H,d,J=6.3Hz), 4.44(2H,brs), 4.49(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.44(1H,dd,J=8.1,1.8Hz), 6.92(1H,dd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.03(1H,s).

IR(KBr)1653,1595,1557,1514,1472,1435,1341,1306,1223,1150,995,733cm<sup>-1</sup>.

#### [0212]

##### 実施例 188

(化合物 188 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド(160mg,0.30mmol)をトルエン(6.0ml)に溶解させ、無水酢酸(0.28ml)を加えた。

混合物を 125 deg C で 16 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(50ml)を加えた。

混合物を 1 規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル)で精製し、2-[5-[アセチル-3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-(2-モルホリノエチル)アセトアミド(化合物 188)(116mg)をアモルファスとして得た。

water (5.0 ml ) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (50 ml ).

You washed organic layer with saturated saline (15 ml ), dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), 4 - [3 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl ] - 1 -piperazine carboxamide it acquired (compound 187 ) (86 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82 (2 H, quintet, J=7.3Hz ), 1.91 - 1.97 (1 H, m ), 2.05 - 2.13 (1 H, m ), 2.42 (2 H, t, J=7.5Hz ), 2.455(3 H, s ), 2.461 (4 H, t, J=5.1Hz ), 3.35 (1 H, dt, J=12.9, 4.8Hz ), 3.42 (4 H, t, J=5.3Hz ), 3.49 (1 H, ddd, J=12.9, 9.6, 3.3Hz ), 3.68 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.77 (1 H, d, J=6.3Hz ), 4.44 (2 H, brs ), 4.49 (1 H, br ), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ), 6.44 (1 H, dd, J=8.1, 1.8Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.03 (1 H, s ).

IR (KBr )

1,653,159,515,571,514,147,214,351,341,130,612,231,150,995,733 cm<sup>-1</sup>.

#### [0212]

##### Working Example 188

(Production of compound 188 )

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N-melting (2 -morpholino ethyl ) acetamide (160 mg , 0.30 mmol ) in toluene (6.0 ml ) , it added the acetic anhydride (0.28 ml ) .

mixture 16 hours was agitated with 125 deg C.

ethylacetate (50 ml ) was added to reaction mixture .

mixture 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (20 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate ), 2 - [5 - [acetyl -3- (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- it acquired (2 -morpholino ethyl ) acetamide (compound 188 ) (116 mg ) as oyl .

物 188)(116mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.92(3H,s), 1.97-2.07(2H,m), 2.37(4H,t,J=4.7Hz), 2.43(2H,t,J=6.0Hz), 2.47(3H,s), 3.33(2H,q,J=5.9Hz), 3.34-3.41(1H,m), 3.47-3.51(1H,m), 3.56(4H,t,J=4.5Hz), 4.13(1H,d,J=15.6Hz), 4.24(1H,d,J=15.6Hz), 5.70(1H,t,J=6.9Hz), 6.77(1H,s), 6.83-6.88(3H,m), 6.97(1H,t,J=2.3Hz), 7.00(1H,dd,J=8.4,2.1Hz), 7.14(1H,d,J=9.0Hz), 7.29(1H,t,J=7.8Hz), 7.35(1H,t,J=8.3Hz), 8.08(1H,s).

IR(KBr)1661,1591,1555,1485,1472,1427,1327,1304,1273,1219,117,920,731cm<sup>-1</sup>.

[0213]

実施例 189

(化合物 189 の製造)

4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(2.61 g, 4.30mmol)を酢酸エチル(40ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(20ml)を加えた。

混合物を室温で終夜撹拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(100ml)及び水(50ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(300ml+100ml×2)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(150ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル→酢酸エチル:エタノール=10:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 189)(2.12g)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O・0.25H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,65.74;H,6.99;N,16.43.

Found:C,65.62;H,6.97;N,16.15.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47-1.65(4H,m), 1.85-1.96(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.35-2.40(6H,m), 2.46(3H,s), 2.89(4H,t,J=4.8Hz), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.7Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.8,9.8,3.3H

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.92 (3 H, s), 1.97 - 2.07 (2 H, m), 2.37 (4 H, t, J=4.7Hz), 2.43 (2 H, t, J=6.0Hz), 2.47 (3 H, s), 3.33(2 H, q, J=5.9Hz), 3.34 - 3.41 (1 H, m), 3.47 - 3.51 (1 H, m), 3.56 (4 H, t, J=4.5Hz), 4.13 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.24 (1 H, d, J=15.6Hz), 5.70(1 H, t, J=6.9Hz), 6.77 (1 H, s), 6.83 - 6.88 (3 H, m), 6.97 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.00 (1 H, dd, J=8.4, 2.1Hz), 7.14 (1 H, d, J=9.0Hz), 7.29 (1 H, t, J=7.8Hz), 7.35(1 H, t, J=8.3Hz), 8.08 (1 H, s).

IR (KBr)16,611,591,155,514,851,472,142,713,271,304,127,312,191,117,920,731 cm<sup>-1</sup>.

[0213]

Working Example 189

(Production of compound 189)

4 - [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting (2.61 g, 4.30 mmol ) in ethylacetate (40 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate (20 ml ).

mixture overnight stirring was done with room temperature .

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (100 ml ) and water (50 ml ) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (300 ml +100ml X 2 ).

You washed organic layer with saturated saline (150 ml ), dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate \*ethylacetate :ethanol =10:1 ) , N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [4 - (1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido it acquired the[2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 189 ) (2.12 g ) as amorphous .

elemental analysis values

C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>ClN<sub>6</sub>O\*0.25H<sub>2</sub>O doing

Calcd:C, 65.74;H, 6.99;N, 16.43.

Found:C, 65.62;H, 6.97;N, 16.15.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); δ 1.47 - 1.65 (4 H, m), 1.85 - 1.96 (1 H, m), 2.05 - 2.14 (1 H, m), 2.35 - 2.40 (6 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.89 (4 H, t, J=4.8Hz), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz), 3.46 (1 H, ddd,

z), 3.58-3.74(2H,m), 3.78(1H,d,J=6.3Hz), 4.49(1H,q,J=5.1Hz), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,d,J=8.0,1.7Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1148cm<sup>-1</sup>.

#### 【0214】

##### 実施例 190

(化合物 190 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン 4 塩酸塩(350mg)、エトキシ酢酸(75 μl)、ジイソプロピルエチルアミン(0.55ml)及び PS-カルボジイミド(1.20mmol/g、0.88g)をジクロロメタン(10ml)に懸濁させ、室温で3日間撹拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[2-[4-(エトキシアセチル)-1-ピペラジニル]エチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 190)(64mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24(3H,t,J=6.9Hz), 1.89-1.98(1H,m), 2.05-2.15(1H,m), 2.46(3H,s), 2.53-2.54(4H,m), 2.60(2H,t,J=6.6Hz), 3.38(1H,dt,J=12.9,4.7Hz), 3.48-3.51(4H,m), 3.56(2H,q,J=6.9Hz), 3.59(1H,br), 3.69-3.88(3H,m), 4.14(2H,s), 4.50(1H,br), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.44(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.5,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.1,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.04(1H,s).

IR(KBr)1644,1593,1555,1514,1472,1429,1223,1148,1001,735cm<sup>-1</sup>.

#### 【0215】

##### 実施例 191

(化合物 191 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピ

J=12.8, 9.8, 3.3Hz), 3.58 - 3.74 (2 H, m), 3.78 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.49 (1 H, q, J=5.1Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.01 (1 H, s), NH has not done identification.

IR (KBr) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1148 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0214】

##### Working Example 190

(Production of compound 190)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine 4acetate (350 mg), the ethoxyacetic acid (75;μl), diisopropyl ethylamine (0.55 ml) and suspension doing PS-carbodiimide (1.20 mmol/g, 0.88g) in the dichloromethane (10 ml), 3-day period it agitated with room temperature.

reaction mixture was filtered, filtrate was concentrated under vacuum.

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate), N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-8-[2-[4-(ethoxy acetyl)-1-piperazinyl] ethyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (compound 190) (64 mg) as oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.24 (3 H, t, J=6.9Hz), 1.89 - 1.98 (1 H, m), 2.05 - 2.15 (1 H, m), 2.46 (3 H, s), 2.53 - 2.54 (4 H, m), 2.60 (2 H, t, J=6.6Hz), 3.38 (1 H, dt, J=12.9, 4.7Hz), 3.48 - 3.51 (4 H, m), 3.56 (2 H, q, J=6.9Hz), 3.59 (1 H, br), 3.69 - 3.88 (3 H, m), 4.14 (2 H, s), 4.50 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.44 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.5, 0.8Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.1, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz) 8.04 (1 H, s).

IR (KBr) 164,415,931,555,151,414,721,429,122,311,481,001,735 cm<sup>-1</sup>.

#### 【0215】

##### Working Example 191

(Production of compound 191)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[4-(1-piperazinyl) butyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and

リド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(204mg、0.40mmol)、エトキシ酢酸(57 $\mu$ l)及び PS-カルボジイミド(1.20mmol/g、0.67g)をジクロロメタン(8.0ml)に懸濁させ、室温で3日間撹拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[4-[4-(エトキシアセチル)-1-ピペラジニル]ブチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物191)(148mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.24(3H,t,J=6.9Hz), 1.52(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.65(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.86-1.96(1H,m), 2.03-2.14(1H,m), 2.39-2.44(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.8Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.8,9.6,3.3Hz), 3.52-3.69(8H,m), 3.80(1H,d,J=5.7Hz), 4.14(2H,s), 4.49(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.37(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.7Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.2,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,dd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr) 1645,1593,1557,1514,1472,1429,1223,1148cm<sup>-1</sup>.

【0216】

実施例 192

(化合物 192 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(202mg)、2-フロイツクアシッド(67mg)及び PS-カルボジイミド(1.20mmol/g、0.66g)をジクロロメタン(8.0ml)に懸濁させ、室温で3日間撹拌した。

反応混合物を濾過し、濾液を減圧下、濃縮した。

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン→酢酸エチル)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-8-[4-[4-(2-フロイル)-1-ピペラジニル]ブチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 192)(143mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>33</sub>H<sub>37</sub> elemental analysis values  
C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>・0.25H<sub>2</sub>O と C<sub>33</sub>H<sub>37</sub>・C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>O<sub>3</sub>・0.25H<sub>2</sub>O  
して doing

Calcd:C,65.44;H,6.24;N,13.88.

3-d] pyrimidine -5-amine (204 mg , 0.40mmol ), the ethoxyacetic acid (57 $\mu$ l ) and suspension doing PS-carbodiimide (1.20 mmol/g , 0.67g ) in dichloromethane (8.0 ml ), 3-day period it agitated with room temperature .

reaction mixture was filtered, filtrate was concentrated under vacuum .

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatografii ] (basic :hexane \*ethylacetate ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [4 - [4 - (ethoxy acetyl ) - 1 -piperazinyl ] butyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 191 ) (148 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ; $\delta$  1.24 (3 H, t, J=6.9Hz ), 1.52 (2 H, quintet, J=7.1Hz ), 1.65 (2 H, quintet, J=7.4Hz ), 1.86 - 1.96 (1 H, m ), 2.03 - 2.14 (1 H, m ), 2.39 - 2.44 (6 H, m ), 2.46 (3 H, s ), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.8Hz ), 3.46 (1 H, ddd, J=12.8, 9.6, 3.3Hz ), 3.52 - 3.69 (8 H, m ), 3.80 (1 H, d, J=5.7Hz ), 4.14 (2 H, s ), 4.49 (1 H, br ), 6.34 (1 H, t, J=2.0Hz ), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz ), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.2, 0.8Hz ), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz ), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz ), 8.02 (1 H, s ).

IR (KBr ) 1645, 1593, 1557, 1514, 1472, 1429, 1223 and 1148 cm<sup>-1</sup>.

[0216]

Working Example 192

(Production of compound 192 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [4 - (1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (202 mg ), 2 -[furoikkuashiddo ] (67 mg ) and suspension doing PS-carbodiimide (1.20 mmol/g , 0.66g ) in dichloromethane (8.0 ml ), 3 -day period it agitated with room temperature .

reaction mixture was filtered, filtrate was concentrated under vacuum .

It refined residue with [shirikagerukaramukuromatografii ] (basic :hexane \*ethylacetate ), N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 8 - [4 - [4 - (2 -furoyl ) - 1 -piperazinyl ] butyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (compound 192 ) (143 mg ) as amorphous .

Calcd:C, 65.44;H, 6.24;N, 13.88.

Found: C, 65.17; H, 6.34; N, 13.65.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49-1.58 (2H, m), 1.66 (2H, quintet, J=7.1 Hz), 1.86-1.96 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.43 (2H, t, J=7.5 Hz), 2.46 (3H, s), 2.49 (4H, t, J=5.1 Hz), 3.32 (1H, dt, J=12.6, 4.7 Hz), 3.47 (1H, ddd, J=12.8, 9.8, 3.2 Hz), 3.67 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.81 (5H, br), 4.50 (1H, br), 6.34 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1H, dd, J=7.8, 2.1 Hz), 6.45 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 6.48 (1H, dd, J=3.5, 2.0 Hz), 6.91 (1H, dd, J=8.3, 2.4, 0.9 Hz), 6.99 (1H, dd, J=3.6, 0.9 Hz), 7.01 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.24 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.48 (1H, dd, J=1.8, 0.9 Hz), 8.02 (1H, s).

IR (KBr) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1431, 1294, 1267, 1223, 1150 cm<sup>-1</sup>.

[0217]

実施例 193

(化合物 193 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン((-)-体, 1.10 g, 3.00 mmol)の THF (30 ml) 溶液に炭酸カリウム (2.69 g) 及びアセチルブロミド (1.09 ml) を加えた。

混合物を 75 deg C で 10 時間攪拌した。

エタノール (5.0 ml) を加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル (300 ml) を加えた。

混合物を水 (100 ml) 及び飽和食塩水 (50 ml) で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1:2 → 酢酸エチル: 酢酸エチル: エタノール = 20:1 → 10:1 → 酢酸エチル: エタノール: トリエチルアミン = 10:0:10:1) で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミド (化合物 193) (597 mg) を無色結晶として得た。

mp 190-192 deg C.

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O として

Calcd: C, 64.34; H, 5.20; N, 13.64.

Found: C, 65.17; H, 6.34; N, 13.65.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.49-1.58 (2 H, m), 1.66 (2 H, quintet, J=7.1 Hz), 1.86-1.96 (1 H, m), 2.03-2.14 (1 H, m), 2.43 (2 H, t, J=7.5 Hz), 2.46 (3 H, s), 2.49 (4 H, t, J=5.1 Hz), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.7 Hz), 3.47 (1 H, ddd, J=12.8, 9.8, 3.2 Hz), 3.67 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.81 (5 H, br), 4.50 (1 H, br), 6.34 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1 H, dd, J=7.8, 2.1 Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 6.48 (1 H, dd, J=3.5, 2.0 Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9 Hz), 6.99 (1 H, dd, J=3.6, 0.9 Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9 Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.0 Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8 Hz), 7.48 (1 H, dd, J=1.8, 0.9 Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1431, 1294, 1267, 1223 and 1150 cm<sup>-1</sup>.

[0217]

Working Example 193

(Production of compound 193)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (-)-potassium carbonate (2.69 g) and acetyl bromide (1.09 ml) was added to THF (30 ml) solution of body and 1.10 g, 3.00 mmol).

mixture 10 hours was agitated with 75 deg C.

Including ethanol (5.0 ml), mixture 10 min was agitated with the room temperature.

reaction mixture was concentrated under vacuum, ethylacetate (300 ml) was added.

mixture water (100 ml) and was washed with saturated saline (50 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (hexane: ethylacetate = 1:2 \* ethylacetate \* ethylacetate: ethanol = 20:1 \* 10:1 \* ethylacetate: ethanol: triethylamine = 100:10:1), furthermore did recrystallization with ethylacetate-diisopropyl ether jp11, N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-N-itaquired (2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine-5-yl) acetamide (compound 193) (597 mg) as colorless crystal.

mp 190-192 deg C.

elemental analysis values

C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>·0.1H<sub>2</sub>O doing

Calcd: C, 64.34; H, 5.20; N, 13.64.

Found: C, 64.10; H, 5.13; N, 13.48.

$[\alpha]_D^{20} = -8.8^\circ$  (c=0.112 in メタノール).

$[\alpha]_{Hg365}^{20} = -269.7^\circ$  (c=0.2255 in メタノール).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82-2.01 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.16-3.23 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 5.20 (1H, brs), 5.97 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.81-6.83 (2H, m), 6.94 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.99 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.28 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.31 (1H, t, J=8.1 Hz), 8.09 (1H, s).

【0218】

#### 実施例 194

(化合物 194 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(204mg)及び炭酸カリウム(111mg)を THF(8.0ml)に懸濁させた後、アセチルクロリド(31  $\mu$ l)を加えた。

混合物を室温で 1 時間撹拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(3.0ml)及び水(20ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(100ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(15ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[4-(4-アセチル-1-ピペラジニル)]ブチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 194)(133mg)をオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (2H, quintet, J=7.5 Hz), 1.65 (2H, quintet, J=7.2 Hz), 1.86-1.96 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.39-2.45 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.32 (1H, dt, J=12.9, 4.7 Hz), 3.42-3.51 (1H, m), 3.46 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.62-3.69 (4H, m), 3.81 (1H, d, J=5.4 Hz), 4.49 (1H, br), 6.34 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1H, dd, J=8.1, 1.2 Hz), 6.45 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 6.91 (1H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0 Hz), 7.01 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.24 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.02 (1H, s).

IR (KBr) 1636, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1427, 1256, 1223, 1150, 992, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

Found: C, 64.10; H, 5.13; N, 13.48.

$[\alpha]_D^{20} = -8.8^\circ$  (c=0.112 in methanol).

$[\alpha]_{Hg365}^{20} = -269.7^\circ$  (c=0.2255 in methanol).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.82-2.01 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.16-3.23 (1H, m), 3.38-3.45 (1H, m), 5.20 (1H, brs), 5.97 (1H, t, J=6.9 Hz), 6.71 (1H, brs), 6.81-6.83 (2H, m), 6.94 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.99 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 7.13 (1H, d, J=9.3 Hz), 7.28 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.31 (1H, t, J=8.1 Hz), 8.09 (1H, s).

【0218】

#### Working Example 194

(Production of compound 194)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[4-(1-piperazinyl) butyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (204 mg) and potassium carbonate (111 mg) after suspension, acetyl chloride (31  $\mu$ l) was added to THF (8.0 ml).

mixture 1 hour was agitated with room temperature.

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution (3.0 ml) and water (20 ml) was added.

mixture was extracted with ethylacetate (100 ml).

You washed organic layer with saturated saline (15 ml), dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, refined residue with the [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 2:1 \* ethylacetate), N-[8-[4-(4-acetyl-1-piperazinyl)] butyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl)-N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl] amine (compound 194) (133 mg) as oil.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.52 (2H, quintet, J=7.5 Hz), 1.65 (2H, quintet, J=7.2 Hz), 1.86-1.96 (1H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.39-2.45 (6H, m), 2.46 (3H, s), 3.32 (1H, dt, J=12.9, 4.7 Hz), 3.42-3.51 (1H, m), 3.46 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.62-3.69 (4H, m), 3.81 (1H, d, J=5.4 Hz), 4.49 (1H, br), 6.34 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1H, dd, J=8.1, 1.2 Hz), 6.45 (1H, dd, J=8.4, 1.5 Hz), 6.91 (1H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0 Hz), 7.01 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.06 (1H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8 Hz), 7.16 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.24 (1H, t, J=8.3 Hz), 8.02 (1H, s).

IR (KBr)

1,636, 159, 315, 571, 514, 148, 914, 721, 427, 125, 612, 231, 150, 992, 733

27,1256,1223,1150,992,733cm<sup>-1</sup>.

[0219]

実施例 195

(化合物 195 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(905mg、2.13mmol)、2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エタンアミン(595mg)、WSC(817mg)、1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水合物(326mg)を DMF(20ml)に混合させ、室温で 20 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた後、水(100ml×3)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチルから再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エチル]アセトアミド(化合物 195)(959mg)を無色結晶として得た。

mp96-98 deg C.

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>37</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>として

Calcd:C,62.78;H,6.29;N,14.17.

Found:C,62.60;H,6.34;N,14.10.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48-1.62(4H,m), 2.03-2.18(2H,m), 2.44(4H,t,J=5.6Hz), 2.48(3H,s+2H,t,J=5.7Hz), 3.33(2H,q,J=5.6Hz), 3.46(1H,d,t,J=12.6,5.4Hz), 3.56-3.61(1H,m), 3.91(4H,s), 3.99(1H,d,J=6.9Hz), 4.17(1H,d,J=15.9Hz), 4.33(1H,d,J=15.9Hz), 4.60(1H,q,J=5.2Hz), 6.36(1H,t,J=2.1Hz), 6.37-6.40(1H,m), 6.47(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.81(1H,t-like), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.2,0.8Hz), 7.02(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.17(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.15(1H,s).

IR(KBr)1665,1586,1557,1518,1491,1472,1427,1341,1223,1150,1098,733cm<sup>-1</sup>.

[0220]

cm<sup><sup>-1</sup></sup>

[0219]

Working Example 195

(Production of compound 195 )

2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] acetic acid ( 905 mg , 2.13mmol ), 2 - ( 1 and 4 -dioxo -8-aza spiro [ 4. 5 ] decane -8-yl ) ethane amine ( 595 mg ), WSC ( 817 mg ), 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate mixing ( 326 mg ) to DMF ( 20 ml ), 20 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate ( 300 ml ),water ( 100 ml X 3 ) and it washed with saturated saline ( 30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*1:2\*ethylacetate ) , furthermore did recrystallization from ethylacetate , 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N- itacquired [ 2 - ( 1 and 4 -dioxo -8-aza spiro [ 4. 5 ] decane -8-yl ) ethyl ] acetamide ( compound 195 ) ( 959 mg ) as colorless crystal .

mp96-98deg C.

elemental analysis values C<sub><sub>31</sub></sub>

</sub>H<sub>37</sub></sub>ClN<sub>6</sub></sub>O<sub>4</sub></sub>  
doing

Calcd:C, 62.78;H, 6.29;N, 14.17.

Found:C, 62.60;H, 6.34;N, 14.10.

<sup>1</sup>H-nmr ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ;de 1.48 - 1.62 ( 4 H , m ) , 2.03 - 2.18 ( 2 H , m ) , 2.44 ( 4 H , t , J=5.6Hz ) , 2.48 ( 3 H , s+2H , t , J=5.7Hz ) , 3.33 ( 2 H , q , J=5.6Hz ) , 3.46 ( 1 H , dt , J=12.6 , 5.4Hz ) , 3.56 - 3.61 ( 1 H , m ) , 3.91 ( 4 H , s ) , 3.99 ( 1 H , d , J=6.9Hz ) , 4.17 ( 1 H , d , J=15.9Hz ) , 4.33 ( 1 H , d , J=15.9Hz ) , 4.60 ( 1 H , q , J=5.2Hz ) , 6.36 ( 1 H , t , J=2.1Hz ) , 6.37 - 6.40 ( 1 H , m ) , 6.47 ( 1 H , dd , J=8.1 , 1.5Hz ) , 6.81 ( 1 H , t-like ) , 6.92 ( 1 H , ddd , J=8.2 , 2.2 , 0.8Hz ) , 7.02 ( 1 H , t , J=2.1Hz ) , 7.06 ( 1 H , ddd , J=8.0 , 2.0 , 1.1Hz ) , 7.17 ( 1 H , t , J=8.0Hz ) , 7.25 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) , 8.15 ( 1 H , s ) .

IR

(KBr )16,651,586,155,715,181,491,147,214,271,341,122,311,501,098,733cm<sup><sup>-1</sup></sup>

[0220]

## 実施例 196

## (化合物 196 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(726mg、1.71mmol)、2-チオモルホリノエチルアミン(500mg)、WSC(655mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(262mg)を DMF (20ml)に混合させ、室温で 20 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた後、水(100ml×3)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を酢酸エチルで再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(化合物 196)(664mg)を無色結晶として得た。

mp140-141 deg C.

元素分析値 C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S として

Calcd:C,60.80;H,6.01;N,15.19.

Found:C,60.57;H,6.23;N,15.05.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.97-2.06(1H,m), 2.14-2.20(1H,m), 2.47(2H,t,J=6.0Hz), 2.49(3H,s), 2.51-2.54(4H,m), 2.64-2.67(4H,m), 3.34(2H,q,J=5.6Hz), 3.44(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.62(1H,ddd,J=12.7,9.7,3.4Hz), 3.86(1H,t,J=6.9Hz), 4.22(1H,d,J=15.9Hz), 4.30(1H,d,J=15.6Hz), 4.58(1H,q,J=4.8Hz), 6.35(1H,t,J=2.3Hz), 6.39(1H,d,J=8.1,1.5Hz), 6.47(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.67(1H,t-like), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.3,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,1.9,0.8Hz), 7.17(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.15(1H,s).

IR(KBr)1669,1586,1557,1520,1489,1472,1427,1339,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

【0221】

## 実施例 197

## (化合物 197 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(298mg、0.70mmol)、2-(1,1-ジオキシドチオモルホリノ)エチルアミン 2 塩酸塩(264mg)、ジイソ

## Working Example 196

## (Production of compound 196 )

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (726 mg , 1.71mmol ) , 2 -thiomorpholino ethylamine (500 mg ) , mixing WSC (655 mg ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (262 mg ) to DMF (20 ml ) , 20 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml ) ,water (100 ml X 3 ) and it washed with saturated saline (30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , residue did 2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] -N- itacquired recrystallization with ethylacetate , [2 - (4 -thiomorpholino ) ethyl ] acetamide (compound 196 ) (664 mg ) as colorless crystal .

mp140-141deg C.

elemental analysis values

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>2</sub>S doing

Calcd:C, 60.80;H, 6.01;N, 15.19.

Found:C, 60.57;H, 6.23;N, 15.05.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) ;de 1.97 - 2.06 (1 H , m ) , 2.14 - 2.20 (1 H , m ) , 2.47 (2 H , t , J=6.0Hz ) , 2.49 (3 H , s ) , 2.51 -2.54 (4 H , m ) , 2.64 - 2.67 (4 H , m ) , 3.34 (2 H , q , J=5.6Hz ) , 3.44 (1 H , dt , J=12.3 , 4.8Hz ) , 3.62 (1 H , ddd , J=12.7 , 9.7 , 3.4Hz ) , 3.86 (1 H , t , J=6.9Hz ) , 4.22 (1 H , d , J=15.9Hz ) ,4.30 (1 H , d , J=15.6Hz ) , 4.58 (1 H , q , J=4.8Hz ) , 6.35 (1 H , t , J=2.3Hz ) , 6.39 (1 H , dd , J=8.1 , 1.5Hz ) , 6.47 (1 H , dd , J=8.0 , 1.7Hz ) , 6.67 (1 H , t-like ) , 6.92 (1 H , ddd , J=8.1 , 2.3 , 0.9Hz ) , 7.01(1 H , t , J=2.1Hz ) , 7.06 (1 H , ddd , J=8.0 , 1.9 , 0.8Hz ) , 7.17 (1 H , t , J=8.1Hz ) , 7.25 (1 H , t , J=8.1Hz ) 8.15 (1 H , s ) .

IR (KBr ) 1669, 1586, 1557, 1520, 1489, 1472, 1427, 1339, 1223 and 1150 cm <sup>-1</sup>.

[0221]

## Working Example 197

## (Production of compound 197 )

2 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (298 mg , 0.70mmol ) , 2 - (1 and 1 -dioxide thiomorpholino ) ethylamine dihydrochloride (264 mg ) ,



プロピルエチルアミン(0.18ml)、WSC(269mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(107mg)を DMF(7.0ml)に混合させ、室温で 12 時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(100 ml)を加えた後、水(40ml×3)及び飽和食塩水(3 0ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→1:2→酢酸エチル:酢酸エチル:エタノール=20:1)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1,1-ジオキシド-4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(化合物 197)(316mg)をアモルファスとして得た。

元 素 elemental analysis values

分 析 C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S\*0.25H<sub>2</sub>O\*0.25EtOAc  
値 C<sub>28</sub> doing

H<sub>33</sub>Cl

N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

S\*0.2

5 H<sub>2</sub>

O\*0.2

5 EtO

Ac と

して

Calcd: C, 56.95; H, 5.85; N, 13.74.

Found: C, 56.77; H, 5.86; N, 13.62.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99-2.07(1H,m), 2.09-2.18(1H,m), 2.48(3H,s), 2.65(2H,t,J=6.2Hz), 2.92-2.99(8H,m), 3.32-3.51(3H,m), 3.63(1H,ddd,J=12.7,9.2,3.7Hz), 3.94(1H,br), 4.19(1H,d,J=15.6Hz), 4.29(1H,d,J=15.3Hz), 4.58(1H,br), 6.36(1H,t,J=2.3Hz), 6.39(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.48(1H,dd,J=8.0,1.7Hz), 6.61(1H,t-like), 6.91(1H,ddd,J=8.4,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.8Hz), 7.17(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz), 8.16(1H,s).

IR(KBr)1671,1586,1559,1514,1491,1472,1431,1333,1300,1269,1223,1150,1123,733cm<sup>-1</sup>.

【0222】

実施例 198

(化合物 198 の製造)

4-[3-(3-クロロフェノキシ)(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アニリノ]-4-オキソ酪酸メチル(142mg、0.29mmol)を THF-

diisopropyl ethylamine (0.18 ml), mixing the WSC (269 mg) and 1-hydroxy-1H-benzotriazole monohydrate (107 mg) to DMF (7.0 ml), 12 hours it agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, after adding ethylacetate (100 ml), water (40 ml X 3) and it washed with saturated saline (30 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: hexane: ethylacetate = 1:1\*1:2\*ethylacetate\*ethylacetate: ethanol = 20:1), 2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -8 (5 H) -yl]-N- it acquired [2-(1 and 1-dioxide-4-thiomorpholino) ethyl] acetamide (compound 197) (316 mg) as amorphous.

Calcd: C, 56.95; H, 5.85; N, 13.74.

Found: C, 56.77; H, 5.86; N, 13.62.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.99 - 2.07 (1 H, m), 2.09 - 2.18 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.65 (2 H, t, J=6.2Hz), 2.92 - 2.99 (8 H, m), 3.32 - 3.51 (3 H, m), 3.63 (1 H, ddd, J=12.7, 9.2, 3.7Hz), 3.94 (1 H, br), 4.19 (1 H, d, J=15.6Hz), 4.29 (1 H, d, J=15.3Hz), 4.58 (1 H, br), 6.36 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.39 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.48 (1 H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.61 (1 H, t-like), 6.91 (1 H, ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 0.8Hz), 7.17 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.16 (1 H, s).

TRANSLATION STALLED IR cm<sup>-1</sup>.KBr

【0222】

Working Example 198

(Production of compound 198)

4-[3-(3-chlorophenoxy)(2 and 8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl) anilino]-4-oxo methyl butyrate melting (142 mg, 0.29mmol) in THF

メタノール(1:1、5.8ml)に溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(2.9ml)を加えた。

混合物を室温で 18 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸(0.50ml)を加えた。

酢酸エチル(60ml)を加えた。

混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去した。

残渣にトルエンを加え、溶媒を減圧下、留去した。

この操作を 3 回繰り返し、4-[3-(3-クロロフェノキシ)(2,8-ジメチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アニリノ]-4-オキソ酪酸(化合物 198)(142mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.85(1H,br), 1.94-1.98(1H,m), 2.33(1H,br), 2.43(1H,br), 2.48(3H,s), 2.56(1H,br), 2.75(1H,br), 3.10(3H,s), 3.24(1H,dt,J=12.9,4.6Hz), 3.47-3.54(1H,m), 5.82(1H,br), 6.81-6.86(2H,m), 6.96-7.00(3H,m), 7.11(1H,dd,J=7.8,0.9Hz), 7.24-7.35(2H,m), 8.18(1H,s), CO<sub>2</sub>H は同定していない。

IR(KBr)1661,1582,1559,1485,1472,1406,1360,1271,1221cm<sup>-1</sup>.

【0223】

実施例 199

(化合物 199 の製造)&実施例 200(化合物 200 の製造)

N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)アセトアミドをキラルカラム(OJ、展開液:ヘキサン:エタノール=85:15)で分割した。

これらの化合物はそれぞれシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)でさらに精製した。

保持時間小(化合物 199):[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+49.6° (c=0.225in メタノール)。

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>C  
IN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>・0.5H<sub>2</sub>Oとして

elemental analysis values  
C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>2</sub>・0.5H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.23;H,5.31;N,13.41.

Found:C,63.46;H,5.27;N,13.13.

保持時間大(化合物 200):[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-39.6° (c=0.2285in メタノール)。

-methanol (1: 15.8 ml ), it added 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (2.9 ml ).

mixture 18 hours was agitated with room temperature .

acetic acid (0.50 ml ) was added to reaction mixture .

ethylacetate (60 ml ) was added.

mixture was dried with anhydrous sodium sulfate .

solvent was removed under vacuum .

solvent under vacuum , was removed in residue including the toluene .

thrice it repeated this operation, 4 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) ( 2 and 8 -dimethyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) anilino ] - 4 -oxo butanoic acid it acquired(compound 198 ) ( 142 mg ) as amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; δ 1.85 ( 1 H , br ) , 1.94 - 1.98 ( 1 H , m ) , 2.33 ( 1 H , br ) , 2.43 ( 1 H , br ) , 2.48 ( 3 H , s ) , 2.56 ( 1 H , br ) , 2.75 ( 1 H , br ) , 3.10 ( 3 H , s ) , 3.24 ( 1 H , dt , J=12.9 , 4.6Hz ) , 3.47 - 3.54 ( 1 H , m ) , 5.82 ( 1 H , br ) , 6.81 - 6.86 ( 2 H , m ) , 6.96 - 7.00 ( 3 H , m ) , 7.11 ( 1 H , dd , J=7.8 , 0.9Hz ) , 7.24 - 7.35 ( 2 H , m ) , 8.18 ( 1 H , s ) , CO<sub>2</sub>H hasnot done identification .

IR ( KBr ) 1661 , 1582 , 1559 , 1485 , 1472 , 1406 , 1360 , 1271 and 1221 cm<sup>-1</sup>.

[0223]

Working Example 199

(Production of compound 199 ) & Working Example 2 00  
(Production of compound 200 )

N- [ 4 - ( 4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- ( 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) acetamide was divided with chiral column (OJ, developing liquid :hexane :ethanol =85:15 ).

Furthermore it refined these compound with respective [shirikagerukaramukuromatogurafii ]  
(basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ).

retention time small (compound 199 ) : [α]  
<sup>20</sup><sub>D</sub>=+49.6\*  
(c=0.2225inmethanol ).

Calcd:C, 63.23;H, 5.31 ;N, 13.41.

Found:C, 63.46;H, 5.27;N, 13.13.

retention time large (compound 200 ) : [α]  
<sup>20</sup><sub>D</sub>=-39.6\*  
(c=0.2285inmethanol )

(c=0.2285 in methanol).

元素分析値  $C_{22}H_{21}Cl$   
 $IN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$  として

elemental analysis values

$C_{22}H_{21}ClN_4O_2 \cdot 0.5H_2O$   
 doing

Calcd: C, 63.23; H, 5.31; N, 13.41.

Calcd: C, 63.23; H, 5.31; N, 13.41.

Found: C, 63.59; H, 5.25; N, 13.17.

Found: C, 63.59; H, 5.25; N, 13.17.

【0224】

[0224]

実施例 201

Working Example 201

(化合物 201 の製造)

(Production of compound 201)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(199mg, 0.36mmol)及び過ヨウ素酸ナトリウム(115mg)をメタノール-THF-水(4:1:1, 12ml)に混合させた。

2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N-[2 - (4 -thiomorpholino) ethyl] acetamide (199 mg, 0.36mmol) and sodium periodate (115 mg) was mixed to methanol -THF - water (4: 1: 1 and 12 ml).

混合物を 90 deg C で 1.5 時間攪拌した。

mixture 1.5 hours was agitated with 90 deg C.

酢酸エチル(70ml)を加え、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

Including ethylacetate (70 ml), it dried with anhydrous sodium sulfate.

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:2→酢酸エチル:エタノール=20:1→10:1)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1-オキシド-4-チオモルホリノ)エチル]アセトアミド(化合物 201)(124mg)をアモルフアスで得た。

solvent was removed under vacuum, residue was refined with the [shirikagerukaramukurotomatogurafii]

(basic :hexane :ethylacetate =1:2\*ethylacetate :ethanol =20:1\*10:1), 2-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] -N-[2 - (1 -oxide -4- thiomorpholino) ethyl] acetamide (compound 201) (124 mg) was acquired with amorphous.

元素分析値  $C_{28}H_{33}ClN_6O_3S \cdot 0.75H_2O \cdot 1/3EtOAc$  としてelemental analysis values  
doing

$C_{28}H_{33}ClN_6O_3S \cdot 0.75H_2O \cdot 1/3EtOAc$   
 として

Calcd: C, 57.57; H, 6.12; N, 13.74.

Calcd: C, 57.57; H, 6.12; N, 13.74.

Found: C, 57.67; H, 6.10; N, 13.68.

Found: C, 57.67; H, 6.10; N, 13.68.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.97-2.05(1H, m), 2.13-2.19(1H, m), 2.48(3H, s), 2.57(2H, t, J=6.0Hz), 2.61-2.74(5H, m), 2.74-2.82(1H, m), 3.02-3.12(2H, m), 3.39(2H, dq, J=2.1, 5.7Hz), 3.45(1H, dt, J=17.1, 4.8Hz), 3.63(1H, ddd, J=13.1, 9.2, 3.7Hz), 3.94(1H, br), 4.25(2H, s), 4.56(1H, br), 6.35(1H, t, J=2.1Hz), 6.39(1H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 6.46(1H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.62(1H, t-like), 6.91(1H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9Hz), 7.01(1H, t, J=2.3Hz), 7.06(1H, dd, J=8.0, 1.9, 1.1Hz), 7.17(1H, t, J=8.1Hz), 7.25(1

$^1H$ -nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.97 - 2.05 (1 H, m), 2.13 - 2.19 (1 H, m), 2.48 (3 H, s), 2.57 (2 H, t, J=6.0Hz), 2.61 - 2.74 (5 H, m), 2.74 - 2.82 (1 H, m), 3.02 - 3.12 (2 H, m), 3.39 (2 H, dq, J=2.1, 5.7Hz), 3.45 (1 H, dt, J=17.1, 4.8Hz), 3.63 (1 H, ddd, J=13.1, 9.2, 3.7Hz), 3.94 (1 H, br), 4.25 (2 H, s), 4.56 (1 H, br), 6.35 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.39 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 6.46 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.62 (1 H, t-like), 6.91 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.9, 1.1Hz), 7.17 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.14

$^1\text{H}$ ,  $t$ ,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.14(1H, s).

IR (KBr) 1665, 1586, 1557, 1518, 1491, 1472, 1426, 1337, 1223, 1150, 733  $\text{cm}^{-1}$ .

# 【0225】

## 実施例 202

### (化合物 202 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)エチル]アセトアミド(805mg, 1.36mmol)を THF(28ml)に溶解させ、1 規定塩酸(14ml)を加えた。

混合物を 30 時間加熱還流した。

酢酸エチル(250ml)を加えた。

混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)及び飽和食塩水(150ml×2)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=20:1→10:1)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-オキソ-1-ピペリジニル)エチル]アセトアミド(化合物 202)(639mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$  elemental analysis values  
 $\text{IN}_6\text{O}_3 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  として  $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_3$  doing

Calcd: C, 62.41; H, 6.14; N, 15.06.

Found: C, 62.48; H, 6.13; N, 14.63.

$^1\text{H}$ -NMR(300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.95-2.05(1H, m), 2.11-2.19(1H, m), 2.36(4H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 2.49(3H, s), 2.60(2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 2.74(4H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.41(2H, q,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 3.44-3.50(1H, m), 3.63(1H, dd,  $J=12.7, 9.5, 3.5\text{Hz}$ ), 3.86(1H, d,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 4.23(1H, d,  $J=15.9\text{Hz}$ ), 4.32(1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 4.56(1H, q-like), 6.34(1H, t,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.39(1H, ddd,  $J=8.3, 2.3, 0.6\text{Hz}$ ), 6.45(1H, dd,  $J=8.0, 1.7\text{Hz}$ ), 6.73(1H, t-like), 6.91(1H, ddd,  $J=8.2, 2.3, 1.0\text{Hz}$ ), 7.01(1H, t,  $J=2.1\text{Hz}$ ), 7.06(1H, ddd,  $J=8.0, 1.9, 1.1\text{Hz}$ ), 7.17(1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.25(1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 8.13(1H, s).

IR (KBr) 1717, 1669, 1586, 1557, 1516, 1489, 1472, 1427, 1337, 1223, 1150, 912, 743  $\text{cm}^{-1}$ .

(1 H, s).

IR (KBr) 1,665,158,615,571,518,149,114,721,426,133,712,231,150,733  $\text{cm}^{-1}$ .

# [0225]

## Working Example 2 02

### (Production of compound 202 )

2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N-melting [ 2 - ( 1 and 4 -dioxo -8-aza spiro [ 4. 5 ] decane -8-yl ) ethyl ] acetamide ( 805 mg , 1.36mmol ) in THF ( 28 ml ) , it added 1 normal hydrochloric acid ( 14 ml ) .

mixture was done 30 hour heating and refluxing .

ethylacetate ( 250 ml ) was added.

mixture saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution ( 50 ml ) and was washed with saturated saline ( 150 ml X 2 ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (dichloromethane :methanol =20:1\*10:1 ) , 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N- it acquired [ 2 - ( 4 -oxo -1- bipyridinyl ) ethyl ] acetamide ( compound 202 ) ( 639 mg ) as amorphous .

Calcd: C, 62.41; H, 6.14; N, 15.06.

Found: C, 62.48; H, 6.13; N, 14.63.

$^1\text{H}$ -nmr ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  ) ;  $\delta$  1.95 - 2.05 ( 1 H , m ) , 2.11 - 2.19 ( 1 H , m ) , 2.36 ( 4 H , t ,  $J=6.2\text{Hz}$  ) , 2.49 ( 3 H , s ) , 2.60 ( 2 H , t ,  $J=6.0\text{Hz}$  ) , 2.74 ( 4 H , t ,  $J=6.0\text{Hz}$  ) , 3.41 ( 2 H , q ,  $J=5.9\text{Hz}$  ) , 3.44 - 3.50 ( 1 H , m ) , 3.63 ( 1 H , ddd ,  $J=12.7, 9.5, 3.5\text{Hz}$  ) , 3.86 ( 1 H , d ,  $J=7.2\text{Hz}$  ) , 4.23 ( 1 H , d ,  $J=15.9\text{Hz}$  ) , 4.32 ( 1 H , d ,  $J=15.3\text{Hz}$  ) , 4.56 ( 1 H , q-like ) , 6.34 ( 1 H , t ,  $J=2.3\text{Hz}$  ) , 6.39 ( 1 H , ddd ,  $J=8.3, 2.3, 0.6\text{Hz}$  ) , 6.45 ( 1 H , dd ,  $J=8.0, 1.7\text{Hz}$  ) , 6.73 ( 1 H , t-like ) , 6.91 ( 1 H , ddd ,  $J=8.2, 2.3, 1.0\text{Hz}$  ) , 7.01 ( 1 H , t ,  $J=2.1\text{Hz}$  ) , 7.06 ( 1 H , ddd ,  $J=8.0, 1.9, 1.1\text{Hz}$  ) , 7.17 ( 1 H , t ,  $J=8.1\text{Hz}$  ) , 7.25 ( 1 H , t ,  $J=8.1\text{Hz}$  ) 8.13 ( 1 H , s ) .

IR (KBr ) 17,171,669,158,615,571,516,148,914,721,427,133,712,231,150,912,743  $\text{cm}^{-1}$ .

【0226】

実施例 203

(化合物 203 の製造)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-オキシ-1-ピペリジニル)エチル]アセトアミド(271mg, 0.49mmol)をメタノール(5.0ml)に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム(22mg)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

アセトン(0.50ml)を加え、混合物を室温で 5 分間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた後、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣を再結晶(酢酸エチル)で精製し、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-ヒドロキシ-1-ピペリジニル)エチル]アセトアミド(化合物 203)(240mg)を無色結晶として得た。

mp188-189 deg C.

元素分析値  $C_{29}H_{35}N_6O_3 \cdot 0.25H_2O$  と  
して  
elemental analysis values  
C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>\*0.25H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,62.69;H,6.44;N,15.13.

Found:C,62.74;H,6.64;N,14.86.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26-1.37(2H,m), 1.77(2H,br), 1.98-1.20(4H,m), 2.44(2H,t,J=6.0Hz), 2.48(3H,s), 2.62-2.66(2H,m), 3.33(2H,q,J=5.7Hz), 3.45(1H,dt,J=12.9,5.1Hz), 3.56-3.65(2H,m), 3.95(1H,d,J=6.3Hz), 4.24(1H,d,J=16.5Hz), 4.30(1H,d,J=16.5Hz), 4.58(1H,q-like), 6.35-6.40(2H,m), 6.47(1H,dd,J=8.4,1.8Hz), 6.78(1H,br), 6.91(1H,ddd,J=8.1,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.0Hz), 7.25(1H,t,J=8.3Hz), 8.14(1H,s), OH は同定していない。

IR(KBr)1667,1586,1557,1514,1489,1472,1431,1339,1223,1150,733cm<sup>-1</sup>.

【0227】

実施例 204

(化合物 204 の製造)

[0226]

Working Example 2 03

(Production of compound 203 )

2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N-melting [ 2 - ( 4 -oxo -1- bipyridinyl ) ethyl ] acetamide ( 271 mg , 0.49mmol ) in methanol ( 5.0 ml ), it added the sodium borohydride \* ( 22 mg ) .

mixture 2 hours was agitated with room temperature .

Including acetone ( 0.50 ml ) , mixture 5 min was agitated with room temperature .

After adding ethylacetate ( 100 ml ) , water ( 30 ml ) and you washed with saturated saline ( 20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with the recrystallization ( ethylacetate ) , 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6,7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N- it acquired [ 2 - ( 4 -hydroxy -1- bipyridinyl ) ethyl ] acetamide ( compound 203 ) ( 240 mg ) as colorless crystal .

mp188-189deg C.

Calcd:C, 62.69;H, 6.44;N, 15.13.

Found:C, 62.74;H, 6.64;N, 14.86.

<sup>1</sup>H-nmr ( 300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ;de 1.26 - 1.37 ( 2 H , m ) , 1.77 ( 2 H , br ) , 1.98 - 1.20 ( 4 H , m ) , 2.44 ( 2 H , t , J=6.0Hz ) , 2.48 ( 3 H , s ) , 2.62 - 2.66 ( 2 H , m ) , 3.33 ( 2 H , q , J=5.7Hz ) , 3.45 ( 1 H , dt , J=12.9 , 5.1Hz ) , 3.56 - 3.65 ( 2 H , m ) , 3.95 ( 1 H , d , J=6.3Hz ) , 4.24 ( 1 H , d , J=16.5Hz ) , 4.30 ( 1 H , d , J=16.5Hz ) , 4.58 ( 1 H , q-like ) , 6.35 - 6.40 ( 2 H , m ) , 6.47 ( 1 H , dd , J=8.4 , 1.8Hz ) , 6.78 ( 1 H , br ) , 6.91 ( 1 H , ddd , J=8.1 , 2.4 , 0.9Hz ) , 7.01 ( 1 H , t , J=2.3Hz ) , 7.06 ( 1 H , ddd , J=8.1 , 2.1 , 0.9Hz ) , 7.16 ( 1 H , t , J=8.0Hz ) , 7.25 ( 1 H , t , J=8.3Hz ) 8.14 ( 1 H , s ) , OH has not done identification .

IR ( KBr )  
1,667,158,615,571,514,148,914,721,431,133,912,231,150,733  
cm <sup>-1</sup>.

[0227]

Working Example 2 04

(Production of compound 204 )

8-アセチル-2-メチル-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(290mg、0.74mmol)及び無水酢酸(7.0ml)を混合させ、150 deg Cで17.5時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml×2)、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アセトアミド(化合物 204)(271mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)syn 体及び anti 体の混合物(2:1) δ 1.78-1.88(2/3H,m), 1.90(1H,s), 1.96-2.07(1/3H,m), 2.04(2H,s), 2.33-2.42(2/3H,m), 2.47(1H,s), 2.54(1H,s), 2.60(2H,s), 2.65(2H,s), 2.74-2.85(1/3H,m), 3.50(2/3H,ddd,J=16.2, 10.7,3.5Hz), 3.81(1/3H,dt,J=13.5,5.9Hz), 3.94(1/3H,ddd,J=14.2,9.8,4.7Hz), 4.06-4.11(2/3H,m), 5.51(1/3H,t,J=5.1Hz), 6.01(2/3H,dd,J=10.1,5.9Hz), 6.71(2/3H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.71-6.76(1/3H,m), 6.90(2/3H,dd,J=8.3,1.7Hz), 7.02(2/3H,td,J=7.5,1.5Hz), 7.03-7.12(1H,m), 7.17(2/3H,td,J=7.7,1.3Hz), 7.35-7.53(5H,m), 8.69(2/3H,s), 8.81(1/3H,s).

IR(KBr)1672,1590,1545,1470,1437,1370,1318,1304,1267,1229,912,737cm<sup>-1</sup>.

## [0228]

### 実施例 205

#### (化合物 205 の製造)

4-[5-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.84g、2.97mmol)をメタノール(30ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.37g)及び酢酸(0.90ml)を加えた。

混合物を室温で1.5時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、1規定水酸化ナトリウム水溶液(50ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄

8-acetyl-2-methyl-N-[2-(phenyl sulfanyl) phenyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (290 mg , 0.74mmol ) and mixing the acetic anhydride (7.0 ml ), 17.5 hours it agitated with 150 deg C.

After adding ethylacetate (100 ml ), 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml X 2 ), water (30 ml ) and you washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukumatogurafii ](hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ), N- (8-acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- it acquired [2 - (phenyl sulfanyl ) phenyl ] acetamide (compound 204 ) (271 mg ) as amorphous .

mixture (2: 1);de 1.78 of <sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) syn body and anti body - 1.88 (2/3 H, m ),1.90 (1 H, s ), 1.96 - 2.07 (1/3 H, m ), 2.04 (2 H, s ), 2.33 - 2.42 (2/3 H, m ), 2.47 (1 H, s ), 2.54 (1 H, s ),2.60 (2 H, s ), 2.65 (2 H, s ), 2.74 - 2.85 (1/3 H, m ), 3.50 (2/3 H, ddd, J=16.2, 10.7, 3.5Hz ), 3.81 (1/3 H, dt, J=13.5, 5.9Hz ), 3.94 (1/3 H, ddd, J=14.2, 9.8, 4.7Hz ), 4.06 -4.11 (2/3 H, m ), 5.51 (1/3 H, t, J=5.1Hz ), 6.01 (2/3 H, dd, J=10.1, 5.9Hz ), 6.71 (2/3 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 6.71 - 6.76 (1/3 H, m ), 6.90 (2/3 H, dd, J=8.3, 1.7Hz ), 7.02 (2/3 H, td, J=7.5, 1.5Hz ), 7.03 - 7.12 (1 H, m ), 7.17 (2/3 H, td, J=7.7, 1.3Hz ), 7.35 - 7.53 (5 H, m ), 8.69 (2/3 H, s ), 8.81 (1/3 H, s ).

IR (KBr )

1,672,159,015,451,470,143,713,701,318,130,412,671,229,912,737 cm <sup>-1</sup>.

## [0228]

### Working Example 2 05

#### (Production of compound 205 )

4 - [5 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] pentyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (1.84 g, 2.97mmol ) was melted in methanol (30 ml ).

cyano tri hydro sodium borate (0.37 g ) and acetic acid (0.90 ml ) was added.

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (50 ml ), water (30 ml ) and it

した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→1:1)で精製し、4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジンカルボン酸t-ブチル(化合物205)(1.31 g)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{34}H_{45}ClN_6O_3$  として

Calcd: C, 65.74; H, 7.30; N, 13.53.

Found: C, 65.36; H, 7.70; N, 13.55.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.31-1.39(2H, m), 1.46(9H, s), 1.51-1.67(4H, m), 1.87-1.94(1H, m), 2.05-2.12(1H, m), 2.31-2.39(6H, m), 2.46(3H, s), 3.31(1H, dt, J=12.9, 4.7Hz), 3.43(4H, t, J=5.1Hz), 3.41-3.50(1H, m), 3.64(2H, t, J=7.4Hz), 3.77(1H, d, J=6.6Hz), 4.49(1H, q, J=4.8Hz), 6.34(1H, t, J=2.3Hz), 6.37(1H, dd, J=8.0, 1.7Hz), 6.44(1H, d, J=8.1, 1.5Hz), 6.91(1H, ddd, J=8.3, 2.4, 0.9Hz), 7.01(1H, t, J=2.3Hz), 7.06(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16(1H, t, J=8.1Hz), 7.24(1H, t, J=8.1Hz), 8.02(1H, s).

IR(KBr) 1694, 1593, 1555, 1472, 1427, 1250, 1225, 1173, 1150  $cm^{-1}$ .

【0229】

実施例 206

(化合物 206 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(243mg, 0.48mmol)及びギ酸アンモニウム(45mg)をアセトニトリル(5.0ml)に混合させ、95 deg C で 11 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]

washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*1:1 ), 4 - [ 5 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] pentyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 205 ) (1.31 g ) as amorphous .

elemental analysis values

C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>3</sub> doing

Calcd: C, 65.74; H, 7.30; N, 13.53.

Found: C, 65.36; H, 7.70; N, 13.55.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz ,  $CDCl_3$  ) ;  
1.31 - 1.39 ( 2 H , m ) , 1.46 ( 9 H , s ) , 1.51 - 1.67 ( 4 H , m ) , 1.87 - 1.94 ( 1 H , m ) , 2.05 - 2.12 ( 1 H , m ) , 2.31 - 2.39 ( 6 H , m ) , 2.46 ( 3 H , s ) , 3.31 ( 1 H , dt , J=12.9 , 4.7Hz ) , 3.43 ( 4 H , t , J=5.1Hz ) , 3.41 - 3.50 ( 1 H , m ) , 3.64 ( 2 H , t , J=7.4Hz ) , 3.77 ( 1 H , d , J=6.6Hz ) , 4.49 ( 1 H , q , J=4.8Hz ) , 6.34 ( 1 H , t , J=2.3Hz ) , 6.37 ( 1 H , dd , J=8.0 , 1.7Hz ) , 6.44 ( 1 H , dd , J=8.1 , 1.5Hz ) , 6.91 ( 1 H , ddd , J=8.3 , 2.4 , 0.9Hz ) , 7.01 ( 1 H , t , J=2.3Hz ) , 7.06 ( 1 H , ddd , J=8.0 , 2.0 , 1.1Hz ) , 7.16 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) , 7.24 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) 8.02 ( 1 H , s ) .

IR (KBr ) 1694, 1593, 1555, 1472, 1427, 1250, 1225, 1173 and 1150  $cm^{-1}$ .

[0229]

Working Example 2 06

(Production of compound 206 )

N - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 4 - ( 1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (243 mg , 0.48mmol ) and mixing ammonium formate (45 mg ) to acetonitrile (5.0 ml ) , 11 hours it agitated with 95 deg C.

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ) , 4 - [ 4 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazine carbaldehyde it

ル]-1-ピペラジンカルボアルデヒド(化合物 206)(132mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.65(2H,quintet,J=7.2Hz), 1.86-1.96(1H,m), 2.04-2.14(1H,m), 2.39-2.46(6H,m), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.9Hz), 3.38(2H,t,J=5.1Hz), 3.46(1H,ddd,J=13.0,9.8,3.4Hz), 3.56(2H,t,J=5.0Hz), 3.66(2H,t,J=7.1Hz), 3.81(1H,br), 4.49(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.45(1H,dd,J=8.0,2.0Hz), 6.91(1H,dd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 8.02(1H+1H,s).

IR(KBr)1669,1593,1557,1514,1489,1472,1435,1223,1148,733cm<sup>-1</sup>.

# [0230]

## 実施例 207

### (化合物 207 の製造)

N-(8-アセチル-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アセトアミド(376mg, 0.87mmol)を THF-メタノール(1:1, 14ml)に溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(7.0ml)を加えた。

混合物を室温で 11.5 時間撹拌した。

反応混合物に酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸で再結晶を行い、N-(2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[2-(フェニルスルファニル)フェニル]アセトアミド(化合物 207)(283mg)を無色結晶として得た。

mp175-176 deg C.

元素分析値 C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS として

Calcd:C,67.67;H,5.68;N,14.35.

Found:C,67.48;H,5.46;N,14.35.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)syn 体及び anti 体の混合物(5:1) δ 1.83-1.91(5/3H,m), 1.94(1/2H,s), 2.04(5/2H,s), 2.27-2.34(1/3H,m), 2.34(1/2H,s), 2.48(5/2H,s), 2.79(1/6H,br), 3.13-3.15(5/6H,

acquired (compound 206) (132 mg) as oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>);de 1.52 (2 H, quintet, J=7.2Hz), 1.65 (2 H, quintet, J=7.2Hz), 1.86 - 1.96 (1 H, m), 2.04 - 2.14 (1 H, m), 2.39 - 2.46 (6 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.9Hz), 3.38 (2 H, t, J=5.1Hz), 3.46 (1 H, ddd, J=13.0, 9.8, 3.4Hz), 3.56 (2 H, t, J=5.0Hz), 3.66 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.81 (1 H, br), 4.49 (1 H, br), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 2.0Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 8.02 (1 H+1H, s).

IR (KBr)

166,915,931,557,151,414,891,472,143,512,231,148,733 cm<sup>-1</sup>.

# [0230]

## Working Example 207

### (Production of compound 207)

N-(8-acetyl-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl) -N- melting [2 - (phenyl sulfanyl) phenyl] acetamide (376 mg, 0.87mmol) in THF-methanol (1:1 and 14 ml), it added 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (7.0 ml).

mixture 11.5 hours was agitated with room temperature.

ethylacetate (100 ml) was added to reaction mixture.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic:hexane:ethylacetate =3:1 \*ethylacetate), furthermore did recrystallization with acetic acid, N-(2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -5-yl) -N- itacquired [2 - (phenyl sulfanyl) phenyl] acetamide (compound 207) (283 mg) as colorless crystal.

mp175-176deg C.

elemental analysis values

C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>OS doing

Calcd:C, 67.67;H, 5.68;N, 14.35.

Found:C, 67.48;H, 5.46;N, 14.35.

mixture (5:1);de 1.83 of <sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) syn body and anti body - 1.91 (5/3 H, m), 1.94 (1/2 H, s), 2.04 (5/2 H, s), 2.27 - 2.34 (1/3 H, m), 2.34 (1/2 H, s), 2.48 (5/2 H, s), 2.79 (1/6 H, br), 3.13 - 3.15



m), 3.40-3.48(1H,m), 5.35(5/6H,s), 5.43(1/6H,s), 5.06(5/6H,dd,J=9.2,5.6Hz), 6.75(1/6H,br), 6.87-6.90(5/3H,m), 7.02-7.10(3/2H,m), 7.17(5/6H,t,J=7.5Hz), 7.45-7.48(5H,m), 8.23(5/6H,s), 8.35(1/6H,s).

IR(KBr)1661,1601,1568,1470,1439,1381,1343,1319,1302,752,733cm<sup>-1</sup>.

[0231]

実施例 208

(化合物 208 の製造)

4-[5-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl melting (1.24 g, 2.00mmol) を酢酸エチル(30ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(10ml)を加えた。

混合物を室温で 17 時間撹拌した。

酢酸エチル(300ml)を加えた。

混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)及び水(90ml)を加えた。

分液し、有機層を水(100ml)及び飽和食塩水(50 ml×2)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(50ml×2)で抽出した。

有機層を併せ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル-酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 208)(971mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.33(2H,quintet,J=7.7Hz), 1.51-1.65(4H,m), 1.85-1.96(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.32(2H,t,J=7.7Hz), 2.40(4H,br), 2.46(3H,s), 2.89(4H,t,J=4.8Hz), 3.31(1H,dt,J=12.6,4.7Hz), 3.45(1H,ddd,J=13.0,9.8,3.4Hz), 3.64(2H,t,J=7.1Hz), 3.79(1H,d,J=6.3Hz), 4.49(1H,q,J=5.1Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.37(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.45(1H,dd,J=8.0,2.0Hz), 6.91(1H,dd,J=8.1,2.7,0.6Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.8,1.8,0.6Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。IR(KBr)1593,1555,1514,1489,1472,1429,1223,1148,912,737cm<sup>-1</sup>.

(5/6 H, m), 3.40 - 3.48 (1 H, m), 5.35 (5/6 H, s), 5.43 (1/6 H, s), 5.06 (5/6 H, dd, J=9.2, 5.6Hz), 6.75 (1/6 H, br), 6.87 - 6.90 (5/3 H, m), 7.02 - 7.10 (3/2 H, m), 7.17 (5/6 H, t, J=7.5Hz), 7.45 - 7.48 (5 H, m), 8.23 (5/6 H, s), 8.35 (1/6 H, s).

IR (KBr)

166,116,011,568,147,014,391,381,134,313,191,302,752,733 cm<sup><sup>-1</sup></sup>

[0231]

Working Example 2 08

(Production of compound 208 )

4 - [ 5 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 ( 5 H ) - yl ] pentyl ] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl melting ( 1.24 g, 2.00mmol ) in ethylacetate ( 30 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate ( 10 ml ).

mixture 17 hours was agitated with room temperature .

ethylacetate ( 300 ml ) was added.

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution ( 30 ml ) and water ( 90 ml ) was added to mixture .

separating it did, water ( 100 ml ) and washed organic layer with saturated saline ( 50 ml X 2 ).

water layer was extracted with ethylacetate ( 50 ml X 2 ).

It adjusted organic layer , dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ) , N - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 - methyl - 8 - [ 5 - ( 1 - piperazinyl ) pentyl ] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido it acquired the[ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 5 - amine ( compound 208 ) ( 971 mg ) as amorphous .

<sup><sup>1</sup>-nmr ( 300 MHz , CDCl<sub><sub>3</sub></sub></sup>

1.33 ( 2 H, quintet, J=7.7Hz ), 1.51 - 1.65 ( 4 H, m ), 1.85 - 1.96 ( 1 H, m ), 2.05 - 2.14 ( 1 H, m ), 2.32 ( 2 H, t, J=7.7Hz ), 2.40 ( 4 H, br ), 2.46 ( 3 H, s ), 2.89 ( 4 H, t, J=4.8Hz ), 3.31 ( 1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz ), 3.45 ( 1 H, ddd, J=13.0, 9.8, 3.4Hz ), 3.64 ( 2 H, t, J=7.1Hz ), 3.79( 1 H, d, J=6.3Hz ), 4.49 ( 1 H, q, J=5.1Hz ), 6.34 ( 1 H, t, J=2.0Hz ), 6.37 ( 1 H, dd, J=7.8, 2.1Hz ), 6.45 ( 1 H, dd, J=8.0, 2.0Hz ), 6.91 ( 1 H, ddd, J=8.1, 2.7, 0.6Hz ), 7.01 ( 1 H, t, J=2.3Hz ), 7.06 ( 1 H, ddd, J=7.8, 1.8, 0.6Hz ), 7.16 ( 1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24 ( 1 H, t, J=8.1Hz ), 8.01 ( 1 H, s ) As for NH identification the. IR which has not been done(KBr )

15,931,555,151,414,891,472,142,912,231,148,912,737 cm<sup><sup>-1</sup></sup>

【0232】

## 実施例 209

(化合物 209 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(239mg, 0.46mmol)を THF(5.0ml)に溶解させ、無水酢酸(65  $\mu$ l)を加えた。

混合物を室温で 1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[5-(4-アセチル-1-ピペラジニル)ペンチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 209)(234mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.31-1.39(2H,m), 1.51-1.65(4H,m), 1.83-1.95(1H,m), 2.05-2.13(1H,m), 2.09(3H,s), 2.33-2.44(6H,m), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.6,4.2Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.46(2H,t,J=5.0Hz), 3.60-3.67(4H,m), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.37(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.1,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.2,1.9,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.3Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1636,1593,1557,1516,1489,1472,1429,1256,1223,1150,999cm<sup>-1</sup>.

【0233】

## 実施例 210

(化合物 210 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(325mg, 0.64mmol)をエタノール(6.5ml)に溶解させ、アクリル酸エチル(0.14ml)を加えた。

混合物を室温で 2.5 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→酢酸エチル)で精製し、3-[4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジニル]プロピオン酸エチル(化合物 210)(340mg)をオイルとして得た。

[0232]

## Working Example 2 09

(Production of compound 209 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [5 - (1 -piperazinyl ) pentyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (239 mg , 0.46mmol ) in THF (5.0 ml ) , it added acetic anhydride (65; $\mu$ l ) .

mixture 1 hour was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ) , N- [8 - [5 - (4 -acetyl -1- piperazinyl ) ] pentyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido it acquired [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ) -N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] amine (compound 209 ) (234 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; $\delta$  1.31 - 1.39 (2 H, m ) , 1.51 - 1.65 (4 H, m ) , 1.83 - 1.95 (1 H, m ) , 2.05 - 2.13 (1 H, m ) , 2.09 (3 H, s ) , 2.33 - 2.44 (6 H, m ) , 2.46 (3 H, s ) , 3.31 (1 H, dt, J=12.6, 4.2Hz ) , 3.41 - 3.50 (1 H, m ) , 3.46 (2 H, t, J=5.0Hz ) , 3.60 - 3.67 (4 H, m ) , 3.77 (1 H, d, J=6.6Hz ) , 4.48 (1 H, q-like ) , 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz ) , 6.37 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ) , 6.45 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz ) , 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 0.8Hz ) , 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz ) , 7.06 (1 H, ddd, J=8.2, 1.9, 1.1Hz ) , 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ) 7.24 (1 H, t, J=8.3Hz ) , 8.02 (1 H, s ) .

IR (KBr ) 1,636,159,315,571,516,148,914,721,429,125,612,231,150,999 cm <sup>-1</sup> .

[0233]

## Working Example 2 10

(Production of compound 210 )

N- [3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [4 - (1 -piperazinyl ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido melting [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (325 mg , 0.64mmol ) in ethanol (6.5 ml ) , it added ethyl acrylate (0.14 ml ) .

mixture 2.5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*ethylacetate ) , 3 - it acquired [4 - [4 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] butyl ] - 1 -piperazinyl ] ethyl propionate (compound 210 ) (340 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.2Hz), 1.48-1.56(2H,m), 1.58-1.65(2H,m), 1.86-1.95(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.38(4H,t,J=7.4Hz), 2.46(3H,s), 2.47-2.52(8H,m), 2.70(2H,t,J=7.2Hz), 3.31(1H,dt,J=13.2,4.8Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.6,9.6,3.2Hz), 3.60-3.71(2H,m), 3.78(1H,d,J=6.3Hz), 4.14(2H,q,J=7.0Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.37(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.45(1H,dd,J=7.5,2.1Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.1,2.3,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.3Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1732,1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1150cm<sup>-1</sup>.

【0234】

実施例 211

(化合物 211 の製造)

3-[4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジニル]プロピオン酸エチル(308mg、0.51mmol)を THF-メタノール(1:1、10 ml)に溶解させ、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(5.0ml)を加えた。

混合物を室温で 16.5 時間撹拌した。

反応混合物を酢酸で中和し、酢酸エチル(100ml)及びメタノール(15ml)を加えた。

混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣にトルエンを加え、共沸させた。

残渣をクロロホルムに溶解させ、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、3-[4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジニル]プロピオン酸(化合物 211)(321mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.51(2H,quintet,J=7.4Hz), 1.64(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.87-1.95(1H,m), 2.05-2.14(1H,m), 2.44(4H,t,J=7.5Hz), 2.46(3H,s), 2.52(2H,t,J=6.2Hz), 2.6(2H,br), 2.7(4H,br), 2.77(2H,t,J=6.3Hz), 3.32(1H,dt,J=12.9,4.7Hz), 3.47(1H,ddd,J=13.1,9.5,2.3Hz), 3.67(2H,td,J=6.9,2.1Hz), 3.80(1H,br), 4.45(1H,t-like), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.34(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 6.44(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=7.9,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.25(1H,t,J=8.1Hz)

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 1.26 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.48 - 1.56 (2 H, m), 1.58 - 1.65 (2 H, m), 1.86 - 1.95 (1 H, m), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.38 (4 H, t, J=7.4Hz), 2.46 (3 H, s), 2.47 - 2.52 (8 H, m), 2.70 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.31 (1 H, dt, J=13.2, 4.8Hz), 3.46 (1 H, ddd, J=12.6, 9.6, 3.2Hz), 3.60 - 3.71 (2 H, m), 3.78 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.14 (2 H, q, J=7.0Hz), 4.48 (1 H, q-like), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.45 (1 H, dd, J=7.5, 2.1Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.1, 2.3, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.3Hz), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1732, 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1150 cm<sup>-1</sup>.

【0234】

Working Example 2 11

(Production of compound 211)

3 - Melting [4 - [4 - [5 - [3 - (3-chlorophenoxy) anilino] - 2-methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] - 1 -piperaziny] ethyl propionate (308 mg, 0.51mmol) in THF -methanol (1: 1 and 10 ml), it added 1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (5.0 ml).

mixture 16.5 hours was agitated with room temperature.

reaction mixture was neutralized with acetic acid, ethylacetate (100 ml) and methanol (15 ml) was added.

mixture was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, azeotropic boiling it made residue including toluene.

Melting residue in chloroform, it dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, 3 - it acquired [4 - [4 - [5 - [3 - (3-chlorophenoxy) anilino] - 2-methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -8 (5 H) -yl] butyl] - 1 -piperaziny] propanoic acid (compound 211) (321 mg) as amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>); de 1.51 (2 H, quintet, J=7.4Hz), 1.64 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.87 - 1.95 (1 H, m), 2.05 - 2.14 (1 H, m), 2.44(4 H, t, J=7.5Hz), 2.46 (3 H, s), 2.52 (2 H, t, J=6.2Hz), 2.6 (2 H, br), 2.7 (4 H, br), 2.77 (2 H, t, J=6.3Hz), 3.32 (1 H, dt, J=12.9, 4.7Hz), 3.47 (1 H, ddd, J=13.1, 9.5, 2.3Hz), 3.67(2 H, td, J=6.9, 2.1Hz), 3.80 (1 H, br), 4.45 (1 H, t-like), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz), 6.34 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz), 6.44 (1 H, dd, J=7.8, 1.8Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=7.9, 2.0, 0.8Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1 H, t, J=8.1Hz) 8.03 (1 H, s),

z), 8.03(1H,s), CO<sub>2</sub>H は同定していない。

IR(KBr)1586,1557,1514,1489,1472,1429,1223,150,733cm<sup>-1</sup>.

# [0235]

## 実施例 212

### (化合物 212 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(256mg、0.50mmol)を THF(5.0ml)に溶解させた後、エチルイソシアナート(44 μl)を加えた。

混合物を室温で 16 時間攪拌した。

メタノール(0.50ml)を加え、1 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-N-エチル-1-ピペラジニカルボキサミド(化合物 212)(254mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>・1.25H<sub>2</sub>O として

Calcd:C,61.99;H,7.13;N,16.32.

Found:C,61.95;H,7.04;N,16.01.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14(3H,t,J=7.1Hz), 1.47-1.56(2H,m), 1.64(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.83-1.96(1H,m), 2.02-2.14(1H,m), 2.38-2.43(6H,m), 2.46(3H,s), 3.23-3.32(3H,m), 3.37(4H,t,J=5.1Hz), 3.46(1H,ddd,J=12.9,9.8,3.3Hz), 3.66(2H,t,J=7.1Hz), 3.80(1H,d,J=5.7Hz), 4.38(1H,t,J=5.3Hz), 4.48(1H,q-like), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.7Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.2,0.9Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1593,1553,1537,1516,1489,1472,1429,1337,1300,1262,1223,1150,997,733cm<sup>-1</sup>.

# [0236]

CO<sub>2</sub>H has not done identification .

IR (KBr ) 15,861,557,151,414,891,472,142,912,231,150,733 cm<sup>-1</sup>.

# [0235]

## Working Example 2 12

### (Production of compound 212 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 4 - ( 1 -piperaziny l ) butyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (256 mg , 0.50mmol )after melting, ethyl isocyanate (44;μ l ) was added to THF (5.0 ml ).

mixture 16 hours was agitated with room temperature .

Including methanol (0.50 ml ) , 1 hour it agitated.

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (30 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatoguraffi ](basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ) , 4 - [ 4 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] butyl ] -N- ethyl -1- piperazine carboxamide it acquired (compound 212 ) (254 mg ) as amorphous .

elemental analysis values C<sub>31</sub>H<sub>40</sub>ClN<sub>7</sub>O<sub>2</sub>・1.25H<sub>2</sub>O として

Calcd:C, 61.99;H, 7.13;N, 16.32.

Found:C, 61.95;H, 7.04;N, 16.01.

Found:C, 61.95;H, 7.04;N, 16.01.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.14 ( 3 H , t , J=7.1Hz ) , 1.47 - 1.56 ( 2 H , m ) , 1.64 ( 2 H , quintet , J=7.1Hz ) , 1.83 - 1.96 ( 1 H , m ) , 2.02 - 2.14 ( 1 H , m ) , 2.38 - 2.43 ( 6 H , m ) , 2.46 ( 3 H , s ) , 3.23 - 3.32 ( 3 H , m ) , 3.37 ( 4 H , t , J=5.1Hz ) , 3.46 ( 1 H , ddd , J=12.9 , 9.8 , 3.3Hz ) , 3.66 ( 2 H , t , J=7.1Hz ) , 3.80 ( 1 H , d , J=5.7Hz ) , 4.38 ( 1 H , t , J=5.3Hz ) , 4.48 ( 1 H , q-like ) , 6.34 ( 1 H , t , J=2.3Hz ) , 6.36 - 6.39 ( 1 H , m ) , 6.45 ( 1 H , dd , J=8.3 , 1.7Hz ) , 6.91 ( 1 H , ddd , J=8.2 , 2.3 , 1.0Hz ) , 7.01 ( 1 H , t , J=2.3Hz ) , 7.06 ( 1 H , ddd , J=8.0 , 2.2 , 0.9Hz ) , 7.16 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) 7.24 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) , 8.02 ( 1 H , s ) .

TRANSLATION STALLED IR cm<sup>-1</sup>.KBr

# [0236]

## 実施例 213

## (化合物 213 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(255mg, 0.49mmol)を THF(5.0ml)に溶解させた後、エチルイソシアナート(43  $\mu$ l)を加えた。

混合物を室温で 15.5 時間攪拌した。

メタノール(0.50ml)を加え、1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-N-エチル-1-ピペラジincarboxamide(化合物 213)(272mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値  $C_{32}H_{42}N_6O$  elemental analysis values  
 $IN_7O_2 \cdot 0.5H_2O$ として  $C_{32}H_{42}N_6O \cdot 0.5H_2O$ として  
 doing

Calcd: C, 63.93; H, 7.21; N, 16.31.

Found: C, 63.98; H, 7.26; N, 16.16.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.14(3H, t, J=7.4Hz), 1.34(2H, quintet, J=7.8Hz), 1.51-1.65(4H, m), 1.87-1.95(1H, m), 2.05-2.12(1H, m), 2.35(2H, t, J=7.8Hz), 2.41(4H, t, J=5.0Hz), 2.46(3H, s), 3.28(2H, dq, J=5.4, 7.1Hz), 3.23-3.32(1H, m), 3.36(4H, t, J=5.1Hz), 3.46(1H, ddd, J=12.9, 9.9, 3.5Hz), 3.64(2H, t, J=7.2Hz), 3.77(1H, d, J=5.4Hz), 4.36(1H, t, J=5.1Hz), 4.48(1H, q-like), 6.34(1H, t, J=2.1Hz), 6.38(1H, dd, J=7.5, 1.8Hz), 6.45(1H, dd, J=7.7, 2.0Hz), 6.92(1H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01(1H, t, J=2.1Hz), 7.06(1H, ddd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.25(1H, t, J=8.1Hz), 8.02(1H, s).

IR(KBr) 1595, 1553, 1489, 1472, 1429, 1337, 1298, 1258, 1223, 1148, 997, 735  $cm^{-1}$ .

【0237】

## 実施例 214

## (化合物 214 の製造)

4-[3-[5-[3-(3-(アセチルアミノ)フェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl(0.74g, 1.21mmol)をメタノール(15 ml)に溶解させた。

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.15g)及び酢酸(0.15g)を加え、1 時間攪拌した。

## Working Example 2 13

## (Production of compound 213 )

N- [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 -methyl -8- [ 5 - ( 1 -piperazinyl ) pentyl ] - 5, 6, 7 and 8 -tetrahydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -5-amine (255 mg , 0.49mmol ) after melting, ethyl isocyanate (43;  $\mu$  l ) was added to THF (5.0 ml ) .

mixture 15.5 hours was agitated with room temperature .

Including methanol (0.50 ml ) , 1 hour it agitated.

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , refined residue with the [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :hexane :ethylacetate =2:1\*ethylacetate ) , 4 - [ 5 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] pentyl ] -N-ethyl -1- piperazine carboxamide it acquired (compound 213 ) (272 mg ) as amorphous .

Calcd: C, 63.93; H, 7.21; N, 16.31 .

Found: C, 63.98; H, 7.26; N, 16.16.

$^1H$ -nmr (300 MHz ,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.14 ( 3 H , t , J=7.4Hz ) , 1.34 ( 2 H , quintet , J=7.8Hz ) , 1.51 - 1.65 ( 4 H , m ) , 1.87 - 1.95 ( 1 H , m ) , 2.05 - 2.12 ( 1 H , m ) , 2.35 ( 2 H , t , J=7.8Hz ) , 2.41 ( 4 H , t , J=5.0Hz ) , 2.46 ( 3 H , s ) , 3.28 ( 2 H , dq , J=5.4 , 7.1Hz ) , 3.23 - 3.32 ( 1 H , m ) , 3.36 ( 4 H , t , J=5.1Hz ) , 3.46 ( 1 H , ddd , J=12.9 , 9.9 , 3.5Hz ) , 3.64 ( 2 H , t , J=7.2Hz ) , 3.77 ( 1 H , d , J=5.4Hz ) , 4.36 ( 1 H , t , J=5.1Hz ) , 4.48 ( 1 H , q-like ) , 6.34 ( 1 H , t , J=2.1Hz ) , 6.38 ( 1 H , dd , J=7.5 , 1.8Hz ) , 6.45 ( 1 H , dd , J=7.7 , 2.0Hz ) , 6.92 ( 1 H , ddd , J=8.2 , 2.3 , 1.0Hz ) , 7.01 ( 1 H , t , J=2.1Hz ) , 7.06 ( 1 H , ddd , J=8.0 , 2.0 , 1.1Hz ) , 7.16 ( 1 H , t , J=8.0Hz ) , 7.25 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) , 8.02 ( 1 H , s ) .

IR (KBr ) 1,595,155,314,891,472,142,913,371,298,125,812,231,148,997,735  $cm^{-1}$  .

【0237】

## Working Example 2 14

## (Production of compound 214 )

4 - [ 3 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - (acetyl amino ) phenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] propyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (0.74 g , 1.21mmol ) was melted in methanol (15 ml ) .

cyano tri hydro sodium borate (0.15 g ) and acetic acid (0.15 g) were added and the mixture was stirred for 1 hour.

酸(0.15ml)を加えた。

混合物を室温で5時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)及び飽和食塩水(30ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→2:3→1:2→酢酸エチル)で精製し、4-[3-[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物214)(428mg)を無色結晶として得た。

mp165-167 deg C.

元素分析値  $C_{34}H_{45}N_7O_4 \cdot 1/3EtOAc$  として

Calcd:C,65.78;H,7.45;N,15.20.

Found:C,65.58;H,7.46;N,14.99.

$^1H$ -NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.46(9H,s), 1.81(2 H,quintet,J=7.4Hz), 1.89-1.97(1H,m), 2.05-2.12 (1H,m), 2.17(3H,s), 2.37-2.41(6H,m), 2.44(3H,s), 3.35-3.53(2H,m), 3.44(4H,t,J=4.7Hz), 3.67 (2H,t,J=7.4Hz), 3.74(1H,d,J=7.2Hz), 4.46(1H,q-like), 6.33(1H,t,J=2.3Hz), 6.39-6.42(2H,m), 6.7 9(1H,d,J=8.1Hz), 7.10(1H,t-like), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 7.24-7.34(2H,m), 7.68(1H,brs), 7.98(1 H,s).

IR(KBr)1676,1601,1555,1487,1429,1366,1289,1 256,1182,1157,737cm<sup>-1</sup>.

【0238】

実施例 215

(化合物215の製造)

[5-[[3-[3-(アミノカルボニル)フェノキシ]フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(494mg、1.14mmol)、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(0.43ml)、WSC(1.09g)及び1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(175mg)をDMF(15ml)に混合させ、室温で15時間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(300 ml)を加えた後、水(200ml)で洗浄した。

ml) was added.

mixture 5 hours was agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (50 ml ), water (50 ml ) and it washed with saturated saline (30 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*2:3\*1:2\*ethylacetate ), 4 - [3 - [5 - [3 - [3 - (acetyl amino ) phenoxy ] anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] propyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 214 ) (428 mg ) as colorless crystal .

mp165-167deg C.

elemental analysis values

C<sub>34</sub>H<sub>45</sub>N<sub>7</sub>O<sub>4</sub>\*1/3EtOAc doing

Calcd:C, 65.78;H, 7.45;N, 15.20.

Found:C, 65.58;H, 7.46;N, 14.99.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; $\delta$  1.46 (9 H, s ), 1.81 (2 H, quintet, J=7.4Hz ), 1.89 - 1.97 (1 H, m ), 2.05 - 2.12 (1 H, m ), 2.17(3 H, s ), 2.37 - 2.41 (6 H, m ), 2.44 (3 H, s ), 3.35 - 3.53 (2 H, m ), 3.44 (4 H, t, J=4.7Hz ), 3.67 (2 H, t, J=7.4Hz ), 3.74(1 H, d, J=7.2Hz ), 4.46 (1 H, q-like ), 6.33 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.39 - 6.42 (2 H, m ), 6.79 (1 H, d, J=8.1Hz ), 7.10 (1 H, t-like ), 7.14 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.24- 7.34 (2 H, m ), 7.68 (1 H, brs ), 7.98 (1 H, s ).

IR (KBr )

1,676,160,115,551,487,142,913,661,289,125,611,821,157,737 cm <sup>-1</sup>.

[0238]

Working Example 2 15

(Production of compound 215 )

[5 - [[3 - [3 - (amino carbonyl ) phenoxy ] phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (494 mg , 1.14mmol ), 3 - (dimethylamino ) propyl amine (0.43 ml ), mixing WSC (1.09 g ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (175 mg ) to DMF (15 ml ) , 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (300 ml ),it washed with water (200 ml ).

水層を酢酸エチル(50ml×5)で抽出した。

有機層を併せ、飽和食塩水(100ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、3-[3-[[8-[2-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アミノ]-2-オキソエチル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]ベンズアミド(化合物 215)(272mg)を無色結晶として得た。

mp137-139 deg C.

元素分析値  $C_{28}H_{35}N_7O_3 \cdot 0.5EtOAc$  として

Calcd:C,64.15;H,7.00;N,17.46.

Found:C,64.36;H,6.93;N,17.81.

$^1H$ -NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.63(2H,quintet,J=6.2Hz), 1.98-2.00(1H,m), 2.04(6H,s), 2.13-2.26(1H,m), 2.31(2H,t,J=6.2Hz), 2.46(3H,s), 3.26-3.44(3H,m), 3.58(1H,ddd,J=12.7,9.7,3.2Hz), 3.98(1H,d,J=6.6Hz), 4.17(1H,t,J=16.2Hz), 4.36(1H,t,J=15.9Hz), 4.54(1H,q-like), 5.64(1H,br), 6.18(1H,br), 6.34(1H,t,J=2.3Hz), 6.38(1H,dd,J=8.0,1.4Hz), 6.45(1H,dd,J=8.1,1.5Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.20(1H,ddd,J=8.1,2.4,1.2Hz), 7.41(1H,t,J=7.8Hz), 7.45(1H,t,J=2.1Hz), 7.51(1H,dt,J=7.8,1.5Hz), 7.55(1H,t-like), 8.10(1H,s).IR(KBr)1665,1599,1580,1559,1510,1489,1441,1227,1152,735cm<sup>-1</sup>.

[0239]

実施例 216

(化合物 216 の製造)

[5-[[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(278mg、0.62mmol)、3-(ジメチルアミノ)プロピルアミン(0.23ml)、WSC(595mg)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール水和物(95mg)を DMF(12ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150ml)を加えた後、水(100ml)で洗浄した。

水層を酢酸エチル(50ml×5)で抽出した。

有機層を併せ、飽和食塩水(75ml)で洗浄した。

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 5 ).

It adjusted organic layer , washed with saturated saline (100 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =85:15 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 3 - it acquired [3 - [[8 - [2 - [[3 - (dimethylamino ) propyl ] amino ] - 2 -oxo ethyl ] - 2 -methyl -5, 6, 7, 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amino ] phenoxy ] benzamide (compound 215 ) (272 mg ) as colorless crystal .

mp137-139deg C.

elemental analysis values

C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>\*0.5EtOAc doing

Calcd:C, 64.15;H, 7.00;N, 17.46.

Found:C, 64.36;H, 6.93;N, 17.81.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> ) ; $\delta$  1.63 (2 H, quintet, J=6.2Hz ), 1.98 - 2.00 (1 H, m ), 2.04 (6 H, s ), 2.13 - 2.26 (1 H, m ), 2.31(2 H, t, J=6.2Hz ), 2.46 (3 H, s ), 3.26 - 3.44 (3 H, m ), 3.58 (1 H, ddd, J=12.7, 9.7, 3.2Hz ), 3.98 (1 H, d, J=6.6Hz ), 4.17 (1 H, t, J=16.2Hz ), 4.36 (1 H, t, J=15.9Hz ), 4.54(1 H, q-like ), 5.64 (1 H, br ), 6.18 (1 H, br ), 6.34 (1 H, t, J=2.3Hz ), 6.38 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz ), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 1.5Hz ), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz ), 7.20 (1 H, ddd, J=8.1, 2.4, 1.2Hz ), 7.41 (1 H, t, J=7.8Hz ), 7.45 (1 H, t, J=2.1Hz ), 7.51 (1 H, dt, J=7.8, 1.5Hz ) 7.55 (1 H, t-like ), 8.10 (1 H, s ).IR (KBr)166,515,991,580,155,915,101,489,144,112,271,152,735 cm<sup>-1</sup>.

[0239]

Working Example 2 16

(Production of compound 216 )

[5 - [[3 - [3 - (acetyl amino ) phenoxy ] phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (278 mg , 0.62mmol ), 3 - (dimethylamino ) propyl amine (0.23 ml ), mixing WSC (595 mg ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (95 mg ) to DMF (12 ml ), 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),it washed with water (100 ml ).

water layer was extracted with ethylacetate (50 ml X 5 ).

It adjusted organic layer , washed with saturated saline (75 ml ).

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、2-[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]アセトアミド(化合物 216)(285mg)を無色結晶として得た。

mp113-115 deg C.

元素分析値  $C_{29}H_{37}N_7O_3 \cdot H_2O$  として

elemental analysis values  
C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> \*H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C,63.37;H,7.15;N,17.84.

Found:C,63.28;H,7.20;N,17.82.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63(2H,quintet,J=6.1Hz), 1.95-2.05(1H,m), 2.03(6H,s), 2.12-2.25(1H,m), 2.16(3H,s), 2.31(2H,t,J=6.3Hz), 2.46(3H,s), 3.15-3.44(3H,m), 3.58(1H,ddd,J=12.9,9.6,3.8Hz), 3.93(1H,d,J=7.5Hz), 4.18(1H,t,J=16.2Hz), 4.35(1H,t,J=15.9Hz), 4.52(1H,q-like), 6.35(1H,t,J=1.8Hz), 6.39-6.44(2H,m), 6.79(1H,d,J=8.1Hz), 7.10(1H,s), 7.14(1H,t,J=8.1Hz), 7.24-7.33(2H,m), 7.55(1H,t-like), 7.58(1H,s), 8.08(1H,s).

IR(KBr)1667,1601,1557,1516,1487,1437,1258,1182,1157cm<sup>-1</sup>.

[0240]

実施例 217

(化合物 217 の製造)

4-[3-[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]プロピル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(378mg, 0.61mmol)を酢酸エチル(21ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(3.0ml)を加えた。

混合物を室温で 20 時間攪拌した。

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(80ml 及び 30ml × 4)ついでジクロロメタン(30ml × 5)で抽出した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラム

ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =9 : 1 ), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 2 - [ 5 - [ 3 - [ 3 - (acetylamino ) phenoxy ] anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] -N- itacquired [ 3 - (dimethylamino ) propyl ] acetamide (compound 216 ) ( 285 mg ) as colorless crystal .

mp113-115deg C.

elemental analysis values  
C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub> \*H<sub>2</sub>O  
doing

Calcd:C, 63.37;H, 7.15;N, 17.84.

Found:C, 63.28;H, 7.20;N, 17.82.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.63 ( 2 H , quintet , J=6.1Hz ) , 1.95 - 2.05 ( 1 H , m ) , 2.03 ( 6 H , s ) , 2.12 - 2.25 ( 1 H , m ) , 2.16 ( 3 H , s ) , 2.31 ( 2 H , t , J=6.3Hz ) , 2.46 ( 3 H , s ) , 3.15 - 3.44 ( 3 H , m ) , 3.58 ( 1 H , ddd , J=12.9 , 9.6 , 3.8Hz ) , 3.93 ( 1 H , d , J=7.5Hz ) , 4.18 ( 1 H , t , J=16.2Hz ) , 4.35 ( 1 H , t , J=15.9Hz ) , 4.52 ( 1 H , q-like ) , 6.35 ( 1 H , t , J=1.8Hz ) , 6.39 - 6.44 ( 2 H , m ) , 6.79 ( 1 H , d , J=8.1Hz ) , 7.10 ( 1 H , s ) , 7.14 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) , 7.24 - 7.33 ( 2 H , m ) , 7.55 ( 1 H , t-like ) , 7.58 ( 1 H , s ) 8.08 ( 1 H , s ) .

IR (KBr ) 1667 , 1601 , 1557 , 1516 , 1487 , 1437 , 1258 , 1182 and 1157 cm<sup>-1</sup>.

[0240]

Working Example 2 17

(Production of compound 217 )

4 - [ 3 - [ 5 - [ 3 - [ 3 - (acetylamino ) phenoxy ] anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [ 2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] propyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl melting ( 378 mg , 0.61mmol ) in ethylacetate ( 21 ml ) , it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate ( 3.0 ml ) .

mixture 20 hours was agitated with room temperature .

saturated sodium bicarbonate \* aqueous solution ( 30 ml ) was added.

mixture ethylacetate ( 80 ml and 30 ml X 4 ) was extracted next with dichloromethane ( 30 ml X 5 ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with



クロマトグラフィー(塩基性:クロロホルム→クロロホルム:メタノール=40:1、塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、N-[3-[3-[[2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(化合物 217)(279mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 elemental analysis values

C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O

C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>N<sub>7</sub>O

2・0.5H<sub>2</sub>O・0.

doing

5EtOAc とし

て

Calcd: C, 65.47; H, 7.44; N, 17.24.

Found: C, 65.38; H, 7.53; N, 17.39.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82(2H, quintet, J=7.2Hz), 1.90-1.99(1H, m), 2.05-2.14(1H, m), 2.17(3H, s), 2.37(2H, t, J=7.4Hz), 2.45(3H, s+4H, br), 2.90(4H, t, J=5.0Hz), 3.58(1H, dt, J=12.9, 5.1Hz), 3.59(1H, ddd, J=13.1, 9.5, 3.7Hz), 3.67(2H, t, J=7.4Hz), 3.75(1H, d, J=6.3Hz), 4.46(1H, q-like), 6.34(1H, t, J=2.1Hz), 6.39-6.43(2H, m), 6.79(1H, d, J=6.9Hz), 7.08(1H, t, J=1.8Hz), 7.14(1H, t, J=8.0Hz), 7.26(1H, t, J=8.0Hz), 7.34(1H, d, J=8.7Hz), 7.66(1H, s), 7.98(1H, s), NH は同定していない。

IR(KBr) 1674, 1601, 1553, 1516, 1487, 1429, 1370, 1321, 1260, 1182, 1150 cm<sup>-1</sup>.

[0241]

実施例 218

(化合物 218 の製造)

[5-[[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]フェニル]アミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]酢酸(707mg, 1.58mmol)、1-Boc-ピペラジン(883mg)、WSC(1.51g)及び 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール-水和物(242mg)を DMF(30ml)に混合させ、室温で 15 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、水(75ml)及び飽和食塩水(50 ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、さらに酢酸エチルで再結晶を行い、4-[[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセチル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 218)(803mg)を無色

[shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:chloroform

\*chloroform: methanol=40:1, basic: ethylacetate

\*ethylacetate: methanol=85:15), it acquired N-[3-[3-[[2-

-methyl-8-[3-(1-piperazinyl)propyl]-5, 6, 7 and 8

-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amino ]

phenoxy ] phenyl ] acetamide (compound 217 ) (279 mg ) as

amorphous .

Calcd: C, 65.47; H, 7.44; N, 17.24.

Found: C, 65.38; H, 7.53; N, 17.39.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82 (2 H, quintet, J=7.2Hz), 1.90 - 1.99 (1 H, m), 2.05 - 2.14 (1 H, m), 2.17 (3 H, s), 2.37 (2 H, t, J=7.4Hz), 2.45 (3 H, s+4H, br), 2.90 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.58 (1 H, dt, J=12.9, 5.1Hz), 3.59 (1 H, ddd, J=13.1, 9.5, 3.7Hz), 3.67 (2 H, t, J=7.4Hz), 3.75 (1 H, d, J=6.3Hz), 4.46 (1 H, q-like), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.39 - 6.43 (2 H, m), 6.79 (1 H, d, J=6.9Hz), 7.08 (1 H, t, J=1.8Hz), 7.14 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.26 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.34 (1 H, d, J=8.7Hz), 7.66 (1 H, s), 7.98 (1 H, s), NH has not done identification .

IR (KBr) 1674, 1601, 1553, 1516, 1487, 1429, 1370, 1321, 1260, 1182 and 1150 cm<sup>-1</sup>.

[0241]

Working Example 218

(Production of compound 218 )

[5 - [[3 - [3 - (acetylamino ) phenoxy ] phenyl ] amino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetic acid (707 mg , 1.58mmol ) , 1 -Boc-piperazine (883 mg ) , mixing WSC (1.51 g ) and 1 -hydroxy -1H-benzotriazole monohydrate (242 mg ) to DMF (30 ml ) , 15 hours it agitated with room temperature .

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ) , water (75 ml ) and it washed with saturated saline (50 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (ethylacetate \*ethylacetate: methanol=85:15), furthermore did recrystallization with ethylacetate , 4 - [[5 - [3 - [3 - (acetylamino ) phenoxy ] anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] acetyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl itacquired (compound

JP2003321472A

2003-11-11

結晶として得た。

218 ) (803 mg ) as colorless crystal .

mp134-136 deg C.

mp134-136deg C.

元素分析値  $C_{33}H_{41}N_7O_5 \cdot H_2O$  として

elemental analysis values

C&lt;sub&gt;33&lt;/sub&gt;H&lt;sub&gt;41&lt;/sub&gt;N&lt;sub&gt;7&lt;/sub&gt;O&lt;sub&gt;5&lt;/sub&gt;\*H&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;O doing

Calcd:C,62.54;H,6.84;N,15.47.

Calcd:C, 62.54;H, 6.84;N, 15.47.

Found:C,62.71;H,7.14;N,15.25.

Found:C, 62.71;H, 7.14;N, 15.25.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.48(9H,s), 1.99-2.09(1H,m), 2.16(3H,s), 2.16-2.20(1H,m), 2.43(3H,s), 3.36-3.69(10H,m), 4.04(1H,d,J=7.8Hz), 4.19(1H,t,J=16.2Hz), 4.52(1H,br), 4.76(1H,t,J=15.9Hz), 6.37(1H,t,J=2.3Hz), 6.40(1H,dd,J=7.8, 1.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.8, 1.5Hz), 6.80(1H,d,J=8.1Hz), 7.00(1H,t-like), 7.13(1H,t,J=8.0Hz), 7.27(1H,t,J=8.1Hz), 7.38(1H,d,J=8.7Hz), 7.75(1H,brs), 8.02(1H,s).

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub> );de 1.48 (9 H , s ) , 1.99 - 2.09 (1 H , m ) , 2.16 (3 H , s ) , 2.16 - 2.20 (1 H , m ) , 2.43 (3 H , s ) , 3.36 - 3.69 (10 H , m ) , 4.04 (1 H , d , J=7.8Hz ) , 4.19 (1 H , t , J=16.2Hz ) , 4.52 (1 H , br ) , 4.76 (1 H , t , J=15.9Hz ) , 6.37 (1 H , t , J=2.3Hz ) , 6.40 (1 H , dd , J=7.8 , 1.8Hz ) , 6.45 (1 H , dd , J=7.8 , 1.5Hz ) , 6.80 (1 H , d , J=8.1Hz ) , 7.00 (1 H , t-like ) , 7.13 (1 H , t , J=8.0Hz ) , 7.27 (1 H , t , J=8.1Hz ) , 7.38 (1 H , d , J=8.7Hz ) , 7.75 (1 H , brs ) , 8.02 (1 H , s ) .

IR(KBr)1671,1599,1557,1487,1426,1256,1182,1157cm<sup>-1</sup>.

IR (KBr ) 1671, 1599, 1557, 1487, 1426, 1256, 1182 and 1157 cm &lt;sup&gt;-1&lt;/sup&gt;.

【0242】

[0242]

実施例 219

Working Example 2 19

(化合物 219 の製造)

(Production of compound 219 )

4-[6-[5-[[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]イミノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(1.13g, 1.78mmol)をメタノール(18ml)に溶解させた。

4 - [6 - [5 - [[3 - (3 -chlorophenoxy ) phenyl ] imino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] hexyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl (1.13 g, 1.78mmol ) was melted in methanol (18 ml ) .

シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム(0.22g)及び酢酸(0.18ml)を加えた。

cyano tri hydro sodium borate (0.22 g ) and acetic acid (0.18 ml ) was added.

混合物を室温で 23 時間攪拌した。

mixture 23 hours was agitated with room temperature .

反応混合物を減圧下、濃縮し、酢酸エチル(150 ml)を加えた後、1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)、水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

Under vacuum , it concentrated reaction mixture , after adding ethylacetate (150 ml ),1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid (30 ml ) , water (30 ml ) and it washed with saturated saline (20 ml ) .

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→2:1)で精製し、4-[6-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(化合物 219)(886 mg)をアモルファスとして得た。

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*2:1 ) , 4 - [6 - [5 - [3 - (3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 (5 H ) -yl ] hexyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid t-butyl it acquired (compound 219 ) (886 mg ) as amorphous .

元素分析値  $C_{35}H_{47}ClN_6O_3 \cdot 0.1H_2O$  として

elemental analysis values

C&lt;sub&gt;35&lt;/sub&gt;H&lt;sub&gt;47&lt;/sub&gt;ClN&lt;sub&gt;6&lt;/sub&gt;O&lt;sub&gt;3&lt;/sub&gt;\*0.1 H&lt;sub&gt;2&lt;/sub&gt;O doing

Calcd: C, 65.99; H, 7.47; N, 13.19.

Found: C, 65.77; H, 7.74; N, 13.36.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35-1.36 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.50 (2H, br), 1.58-1.66 (2H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.33 (2H, t, J=8.1 Hz), 2.37 (4H, t, J=4.8 Hz), 2.46 (3H, s), 3.31 (1H, d, t, J=12.9, 4.6 Hz), 3.43 (4H, t, J=5.0 Hz), 3.41-3.49 (1H, m), 3.63 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.77 (1H, d, J=6.6 Hz), 4.48 (1H, q-like), 6.34 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 6.45 (1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 6.92 (1H, ddd, J=8.0, 2.3, 0.6 Hz), 7.01 (1H, t, J=2.1 Hz), 7.04-7.07 (1H, m), 7.16 (1H, t, J=8.1 Hz), 7.24 (1H, t, J=7.8 Hz), 8.01 (1H, s).

IR (KBr) 1694, 1593, 1557, 1472, 1427, 1248, 1225, 1173, 1150 cm<sup>-1</sup>.

[0243]

#### 実施例 220

(化合物 220 の製造)

N-[3-[3-[[2-メチル-8-[3-(1-ピペラジニル)プロピル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド (217 mg, 0.42 mmol) を THF (5.0 ml) に溶解させ、無水酢酸 (60 μl) を加えた。

混合物を室温で 1.5 時間撹拌した。

エタノール (5.0 ml) を加えた。

混合物を室温で 15 分間撹拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (塩基性: 酢酸エチル → 酢酸エチル: メタノール = 9:1) で精製し、N-[3-[3-[[8-[3-(4-アセチル-1-ピペラジニル)プロピル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド (化合物 220) (182 mg) をアモルファスとして得た。

元素分析値 C<sub>31</sub>H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O  
3・H<sub>2</sub>O・0.5EtOAc として

elemental analysis values C<sub>31</sub>

H<sub>39</sub>N<sub>7</sub>O<sub>3</sub>・0.5H<sub>2</sub>O・0.5EtOAc  
doing

Calcd: C, 63.95; H, 7.32; N, 15.82.

Found: C, 63.96; H, 7.10; N, 16.12.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82 (2H, quintet, J=7.1 Hz), 1.88-1.97 (1H, m), 2.07-2.13 (1H, m), 2.09 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.38-2.47 (6H, m), 2.45 (3H, s), 3.37 (1H, dt, J=12.9, 4.8 Hz), 3.46-3.53 (1H, m), 3.48 (2H, t, J=5.0 Hz), 3.61-3.70 (4H, m), 3.75 (1H, br), 4.46 (1H, br), 6.33 (1H, t, J=2.1 Hz), 6.39-6.42 (2H, m), 6.79 (1H, d, J=7.2 Hz), 7.12 (1H, t-like), 7.

Calcd: C, 65.99; H, 7.47; N, 13.19.

Found: C, 65.77; H, 7.74; N, 13.36.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.35 - 1.36 (4 H, m), 1.46 (9 H, s), 1.50 (2 H, br), 1.58 - 1.66 (2 H, m), 1.86 - 1.94 (1 H, m), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.33 (2 H, t, J=8.1 Hz), 2.37 (4 H, t, J=4.8 Hz), 2.46 (3 H, s), 3.31 (1 H, dt, J=12.9, 4.6 Hz), 3.43 (4 H, t, J=5.0 Hz), 3.41 - 3.49 (1 H, m), 3.63 (2 H, t, J=7.2 Hz), 3.77 (1 H, d, J=6.6 Hz), 4.48 (1 H, q-like), 6.34 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.37 (1 H, dd, J=8.1, 1.8 Hz), 6.45 (1 H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 6.92 (1 H, ddd, J=8.0, 2.3, 0.6 Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1 Hz), 7.04 - 7.07 (1 H, m), 7.16 (1 H, t, J=8.1 Hz), 7.24 (1 H, t, J=7.8 Hz), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1694, 1593, 1557, 1472, 1427, 1248, 1225, 1173 and 1150 cm<sup>-1</sup>.

[0243]

#### Working Example 220

(Production of compound 220)

Melting N-[3-[3-[[2-methyl-8-[3-(1-piperazinyl)propyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amino] phenoxy] phenyl] acetamide (217 mg, 0.42 mmol) in THF (5.0 ml), it added acetic anhydride (60; μl).

mixture 1.5 hours was agitated with room temperature.

ethanol (5.0 ml) was added.

mixture 15 min was agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, refined residue with the [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: ethylacetate \* ethylacetate: methanol = 9:1), it acquired N-[3-[3-[[8-[3-(4-acetyl-1-piperazinyl)propyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido [2 and 3 -d] pyrimidine -5-yl] amino] phenoxy] phenyl] acetamide (compound 220) (182 mg) as amorphous.

Calcd: C, 63.95; H, 7.32; N, 15.82.

Found: C, 63.96; H, 7.10; N, 16.12.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.82 (2 H, quintet, J=7.1 Hz), 1.88 - 1.97 (1 H, m), 2.07 - 2.13 (1 H, m), 2.09 (3 H, s), 2.17 (3 H, s), 2.38 - 2.47 (6 H, m), 2.45 (3 H, s), 3.37 (1 H, dt, J=12.9, 4.8 Hz), 3.46 - 3.53 (1 H, m), 3.48 (2 H, t, J=5.0 Hz), 3.61 - 3.70 (4 H, m), 3.75 (1 H, br), 4.46 (1 H, br), 6.33 (1 H, t, J=2.1 Hz), 6.39 - 6.42 (2 H, m), 6.79 (1 H, d, J=7.2 Hz), 7.12 (1 H, t-like), 7.14 (1

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.08(1H, m), 2.14-2.22(1H, m), 2.16(3H, s), 2.43(3H, s), 2.87(2H, t, J=5.0Hz), 2.94(2H, t, J=4.8Hz), 3.39(1H, dt, J=12.3, 4.9Hz), 3.52-3.69(5H, m), 4.07(1H, br), 4.17(1H, t, J=15.9Hz), 4.52(1H, br), 4.77(1H, t, J=16.5Hz), 6.36(1H, t, J=2.1Hz), 6.38-6.41(1H, m), 6.45(1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.80(1H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 6.99(1H, t, J=2.1Hz), 7.13(1H, t, J=8.0Hz), 7.26(1H, t, J=8.1Hz), 7.39(1H, d, J=8.7Hz), 7.89(1H, s), 8.01(1H, s), NH は同定していない。

IR(KBr) 1601, 1555, 1516, 1487, 1429, 1258, 1184, 1157 cm<sup>-1</sup>.

【0244】

実施例 221

(化合物 221)

4-[[5-[3-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセチル]-1-ピペラジincarboxylic acid t-butyl(694mg, 1.13mmol)を酢酸エチル(16.8ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(5.6ml)を加えた。

混合物を室温で 17.5 時間攪拌した。

トリエチルアミン(4.7ml)について酢酸エチル(50ml)を加えた。

混合物を濾過し、濾液に水(30ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(150ml 及び 50ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=85:15)で精製し、N-[3-[3-[[2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(化合物 221)(455mg)をアモルファスとして得た。

元素分析値 elemental analysis values

C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>N<sub>7</sub>O

3·0.5H<sub>2</sub>O·0.5EtOAc とし

て

Calcd: C, 63.36; H, 6.74; N, 17.24.

Found: C, 63.43; H, 6.63; N, 17.37.

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94-2.08(1H, m), 2.14-2.22(1H, m), 2.16(3H, s), 2.43(3H, s), 2.87(2H, t, J=5.0Hz), 2.94(2H, t, J=4.8Hz), 3.39(1H, dt, J=12.3, 4.9Hz), 3.52-3.69(5H, m), 4.07(1H, br), 4.17(1H, t, J=15.9Hz), 4.52(1H, br), 4.77(1H, t, J=16.5Hz), 6.36(1H, t, J=2.1Hz), 6.38-6.41(1H, m), 6.45(1H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.80(1H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 6.99(1H, t, J=2.1Hz), 7.13(1H, t, J=8.0Hz), 7.26(1H, t, J=8.1Hz), 7.39(1H, d, J=8.7Hz), 7.89(1H, s), 8.01(1H, s), NH は同定していない。

<sup>1</sup>H, t, J=8.1Hz), 7.26(1H, t, J=7.8Hz), 7.32(1H, d, J=7.8Hz), 7.67(1H, brs), 7.98(1H, s).

IR(KBr) 1601, 1555, 1516, 1487, 1429, 1258, 1184 and 1157 cm<sup>-1</sup>.

【0244】

Working Example 221

(compound 221)

4-[[5-[3-[3-(acetylamino) phenoxy] anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d] pyrimidine-8(5H)-yl] acetyl]-1-piperazine carboxylic acid t-butyl melting (694 mg, 1.13mmol) in ethylacetate (16.8 ml), it added 4 normal hydrochloric acid-ethylacetate (5.6 ml).

mixture 17.5 hours was agitated with room temperature.

triethylamine (4.7 ml) ethylacetate (50 ml) was added next.

mixture was filtered, water (30 ml) was added to filtrate.

mixture was extracted with ethylacetate (150 ml and 50 ml).

You washed organic layer with saturated saline (30 ml), dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic: ethylacetate\*ethylacetate: methanol=85:15), it acquired N-[3-[3-[[2-methyl-8-[2-oxo-2-(1-piperazinyl) ethyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d] pyrimidine-5-yl] amino] phenoxy] phenyl] acetamide (compound 221) (455 mg) as amorphous.

Calcd: C, 63.36; H, 6.74; N, 17.24.

Found: C, 63.43; H, 6.63; N, 17.37.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.94 - 2.08 (1 H, m), 2.14 - 2.22 (1 H, m), 2.16 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 2.87 (2 H, t, J=5.0Hz), 2.94 (2 H, t, J=4.8Hz), 3.39 (1 H, dt, J=12.3, 4.9Hz), 3.52 - 3.69 (5 H, m), 4.07 (1 H, br), 4.17 (1 H, t, J=15.9Hz), 4.52 (1 H, br), 4.77 (1 H, t, J=16.5Hz), 6.36 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.38 - 6.41 (1 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.0, 1.4Hz), 6.80 (1 H, dd, J=8.1, 1.8Hz), 6.99 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.13 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.26 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.39 (1 H, d, J=8.7Hz), 7.89 (1 H, s), 8.01 (1 H, s) NH has not done identification.

IR(KBr)1644,1601,1557,1514,1487,1437,1260,1182,1157,731 $\text{cm}^{-1}$ .

## [0245]

## 実施例 222

(化合物 222)

4-[6-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジンカルボン酸 t-ブチル(793 mg, 1.25mmol)を酢酸エチル(18.8ml)に溶解させ、4 規定塩酸-酢酸エチル(6.25ml)を加えた。

混合物を室温で 22.5 時間攪拌した。

1 規定水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加えた。

混合物を酢酸エチル(150ml 及び 30ml)で抽出した。

有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(化合物 222)(615mg)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.34-1.36(4H,m), 1.51-1.66(4H,m), 1.86-1.96(1H,m), 2.05-2.12(1H,m), 2.31(2H,t,J=7.5Hz), 2.41(4H,br), 2.46(3H,s), 2.89(4H,t,J=5.0Hz), 3.31(1H,dt,J=13.2,5.0Hz), 3.45(1H,ddd,J=13.1,9.8,3.4Hz), 3.63(2H,d,J=7.7,5.9Hz), 3.77(1H,d,J=6.6Hz), 4.49(1H,q,J=4.8Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.37(1H,ddd,J=8.1,2.3,0.8Hz), 6.45(1H,dd,J=7.8,2.1Hz), 6.92(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,0.8Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s), NH は同定していない。

IR(KBr)1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1148 $\text{cm}^{-1}$ .

## [0246]

## 実施例 223

(化合物 223 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[5-(1-ピペラジニル)ペンチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(187mg)を水(3.5

IR (KBr )

164,416,011,557,151,414,871,437,126,011,821,157,731  $\text{cm}^{-1}$ .

## [0245]

## Working Example 2 22

(compound 222 )

4 - [ 6 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 ( 5 H ) - yl ] hexyl ] - 1 - piperazine carboxylic acid t-butyl melting ( 793 mg , 1.25mmol ) in ethylacetate ( 18.8 ml ), it added 4 normal hydrochloric acid -ethylacetate ( 6.25 ml ).

mixture 22.5 hours was agitated with room temperature .

1 normal sodium hydroxide aqueous solution production liquid ( 30 ml ) was added.

mixture was extracted with ethylacetate ( 150 ml and 30 ml ).

You washed organic layer with saturated saline ( 30 ml ), dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ] (basic :ethylacetate \*ethylacetate :methanol =9 : 1 ), N- [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 - methyl - 8 - [ 6 - ( 1 - piperazinyl ) hexyl ] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido it acquired the [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 5 - amine ( compound 222 ) ( 615 mg ) as amorphous .

$^1\text{H-nmr}$  ( 300 MHz ,  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  1.34 - 1.36 ( 4 H , m ), 1.51 - 1.66 ( 4 H , m ), 1.86 - 1.96 ( 1 H , m ), 2.05 - 2.12 ( 1 H , m ), 2.31 ( 2 H , t , J = 7.5 Hz ), 2.41 ( 4 H , br ), 2.46 ( 3 H , s ), 2.89 ( 4 H , t , J = 5.0 Hz ), 3.31 ( 1 H , dt , J = 13.2 , 5.0 Hz ), 3.45 ( 1 H , ddd , J = 13.1 , 9.8 , 3.4 Hz ), 3.63 ( 2 H , dd , J = 7.7 , 5.9 Hz ), 3.77 ( 1 H , d , J = 6.6 Hz ), 4.49 ( 1 H , q , J = 4.8 Hz ), 6.34 ( 1 H , t , J = 2.0 Hz ), 6.37 ( 1 H , ddd , J = 8.1 , 2.3 , 0.8 Hz ), 6.45 ( 1 H , dd , J = 7.8 , 2.1 Hz ), 6.92 ( 1 H , ddd , J = 8.2 , 2.3 , 1.0 Hz ), 7.01 ( 1 H , t , J = 2.1 Hz ), 7.06 ( 1 H , ddd , J = 8.0 , 2.0 , 0.8 Hz ), 7.16 ( 1 H , t , J = 8.1 Hz ), 7.24 ( 1 H , t , J = 8.0 Hz ), 8.01 ( 1 H , s ) NH has not done identification .

IR (KBr ) 1593, 1557, 1514, 1489, 1472, 1429, 1223 and 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

## [0246]

## Working Example 2 23

(Production of compound 223 )

N - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) phenyl ] - 2 - methyl - 8 - [ 5 - ( 1 - piperazinyl ) pentyl ] - 5, 6, 7 and 8 - tetrahydro pyrido water ( 3.5 ml ) and melting [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 5 - amine ( 187

ml)及び THF(3.5ml)に溶解させ、炭酸カリウム(99mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(51 μl)を加えた。

混合物を室温で3時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1)で精製し、4-[5-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ペンチル]-1-ピペラジincarボン酸エチル(化合物 223)(169mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.33(2H,quintet,J=7.7Hz), 1.56(2H,quintet,J=7.7Hz), 1.63(2H,quintet,J=7.3Hz), 1.85-1.96(1H,m), 2.04-2.14(1H,m), 2.34(2H,t,J=7.5Hz), 2.39(4H,t,J=5.0Hz), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.9,4.8Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.48(4H,t,J=5.1Hz), 3.64(2H,t,J=7.2Hz), 3.81(1H,br), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.49(1H,q,J=4.5Hz), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=7.8,1.8Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.3,2.5,0.8Hz), 7.01(1H,t,J=2.1Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,2.0,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1684,1593,1557,1514,1487,1472,1429,1248,1225,1148cm<sup>-1</sup>.

【0247】

実施例 224

(化合物 224 の製造)

N-[3-[3-[[2-メチル-8-[2-オキソ-2-(1-ピペラジニル)エチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル]アミノ]フェノキシ]フェニル]アセトアミド(317mg, 0.61mmol)を THF(10ml)に懸濁させ、炭酸カリウム(127mg)を加えた。

2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド(82mg)及びヨウ化ナトリウム(23mg)を加えた。

混合物を 50 deg C で 5.5 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

mg) in THF (3.5 ml ), it added potassium carbonate (99 mg ).

ethyl chloroformate (51;mu l ) was added.

mixture 3 hours was agitated with room temperature .

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*1:1 ), 4 - [ 5 - [ 5 - [ 3 - ( 3 -chlorophenoxy ) anilino ] - 2 -methyl -6, 7-dihydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -8 ( 5 H ) -yl ] pentyl ] - 1 -piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 223 ) (169 mg ) as oyl .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 ( 3 H , t , J=7.1Hz ) , 1.33 ( 2 H , quintet , J=7.7Hz ) , 1.56 ( 2 H , quintet , J=7.7Hz ) , 1.63 ( 2 H , quintet , J=7.3Hz ) , 1.85 - 1.96 ( 1 H , m ) , 2.04 - 2.14 ( 1 H , m ) , 2.34 ( 2 H , t , J=7.5Hz ) , 2.39 ( 4 H , t , J=5.0Hz ) , 2.46 ( 3 H , s ) , 3.31 ( 1 H , dt , J=12.9 , 4.8Hz ) , 3.41 - 3.50 ( 1 H , m ) , 3.48 ( 4 H , t , J=5.1Hz ) , 3.64 ( 2 H , t , J=7.2Hz ) , 3.81 ( 1 H , br ) , 4.13 ( 2 H , q , J=7.1Hz ) , 4.49 ( 1 H , q , J=4.5Hz ) , 6.34 ( 1 H , t , J=2.1Hz ) , 6.36 - 6.39 ( 1 H , m ) , 6.45 ( 1 H , dd , J=7.8 , 1.8Hz ) , 6.91 ( 1 H , ddd , J=8.3 , 2.5 , 0.8Hz ) , 7.01 ( 1 H , t , J=2.1Hz ) , 7.06 ( 1 H , ddd , J=8.0 , 2.0 , 1.1Hz ) , 7.16 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) , 7.24 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) , 8.01 ( 1 H , s ) .

IR (KBr ) 1684, 1593, 1557, 1514, 1487, 1472, 1429, 1248, 1225 and 1148 cm<sup>-1</sup>.

[0247]

Working Example 2 24

(Production of compound 224 )

Suspension doing N- [ 3 - [ 3 - [[ 2 -methyl -8- [ 2 -oxo -2- ( 1 -piperazinyl ) ethyl ] - 5 , 6 , 7 and 8 -tetrahydro pyrido [2 and 3 -d ] pyrimidine -5-yl ] amino ] phenoxy ] phenyl ] acetamide (317 mg , 0.61mmol ) in THF (10 ml ) , it added potassium carbonate (127 mg ) .

2 -chloro -N, N- dimethylacetamide (82 mg ) and sodium iodide (23 mg ) was added.

mixture 5.5 hours was agitated with 50 deg C.

ethylacetate (100 ml ) was added.

mixture water (30 ml ) and was washed with saturated saline (20 ml ).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:酢酸エチル→酢酸エチル:メタノール=9:1)で精製し、2-[4-[[5-[3-(アセチルアミノ)フェノキシ]アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]アセチル]-1-ピペラジニル]-N,N-ジメチルアセトアミド(化合物 224)(131mg)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05(1H,br), 2.14-2.20(1H,m), 2.17(3H,s), 2.43(3H,s), 2.56(2H,t,J=5.1Hz), 2.63(2H,t,J=4.8Hz), 2.97(3H,s), 3.07(3H,s), 3.23(2H,s), 3.38(1H,dt,J=12.3,4.8Hz), 3.59-3.67(5H,m), 4.05(1H,d,J=7.2Hz), 4.18(1H,t,J=15.9Hz), 4.51(1H,br), 4.77(1H,t,J=15.9Hz), 6.36(1H,t,J=2.1Hz), 6.40(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.45(1H,d,J=7.5Hz), 6.80(1H,d,J=8.1Hz), 6.99(1H,t-like), 7.13(1H,t,J=8.1Hz), 7.27(1H,t,J=8.1Hz), 7.39(1H,d,J=7.5Hz), 7.81(1H,brs), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1645,1601,1557,1508,1487,1439,1260,1184,1157cm<sup>-1</sup>.

【0248】

実施例 225

(化合物 225 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[4-(1-ピペラジニル)ブチル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(206mg)を水(4.0ml)及び THF(4.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(112mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(58μl)を加えた。

混合物を室温で2.5時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1→1:1)で精製し、4-[4-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ブチル]-1-ピペラジンカルボン酸エチル(化合物 225)(188mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.52(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.64(2H,quintet,J=7.3Hz), 1.85-1.96(1H,m), 2.02-2.14(1H,m), 2.39(4H,t,J=4.8Hz), 2.40(2H,t,J=7.5Hz), 2.46(3H,s), 3.32(1H,dt,J=12.6,4.7Hz), 3.42-3.50(1H,m), 3.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:ethylacetate\*ethylacetate:methanol=9:1), 2-[4-[[5-[3-(acetylamino)phenoxy]anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]acetyl]-1-piperazinyl]-N,N-dimethylacetamide it acquired (compound 224)(131mg) as amorphous.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.05 (1 H, br), 2.14 - 2.20 (1 H, m), 2.17 (3 H, s), 2.43 (3 H, s), 2.56 (2 H, t, J=5.1Hz), 2.63 (2 H, t, J=4.8Hz), 2.97 (3 H, s), 3.07 (3 H, s), 3.23 (2 H, s), 3.38 (1 H, dt, J=12.3, 4.8Hz), 3.59 - 3.67 (5 H, m), 4.05 (1 H, d, J=7.2Hz), 4.18 (1 H, t, J=15.9Hz), 4.51 (1 H, br), 4.77 (1 H, t, J=15.9Hz), 6.36 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.40 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.45 (1 H, d, J=7.5Hz), 6.80 (1 H, d, J=8.1Hz), 6.99 (1 H, t-like), 7.13 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.27 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.39 (1 H, d, J=7.5Hz), 7.81 (1 H, brs), 8.01 (1 H, s).

IR (KBr) 1645, 1601, 1557, 1508, 1487, 1439, 1260, 1184 and 1157 cm<sup>-1</sup>.

【0248】

Working Example 2 25

(Production of compound 225)

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[4-(1-piperazinyl)butyl]-5,6,7,8-tetrahydro pyrido water (4.0 ml) and melting [2 and 3-d] pyrimidine-5-amine (206 mg) in THF (4.0 ml), it added potassium carbonate (112 mg).

ethyl chloroformate (58;μl) was added.

mixture 2.5 hours was agitated with room temperature.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii](basic:hexane:ethylacetate=3:1\*1:1), 4-[4-[5-[3-(3-chlorophenoxy)anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]butyl]-1-piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 225)(188mg) as oyl.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.26 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.52 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.64 (2 H, quintet, J=7.3Hz), 1.85 - 1.96 (1 H, m), 2.02 - 2.14 (1 H, m), 2.39 (4 H, t, J=4.8Hz), 2.40 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.46 (3 H, s), 3.32 (1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz), 3.42 - 3.50 (1 H, m), 3.48

48(4H,t,J=5.0Hz), 3.66(2H,t,J=7.1Hz), 3.81(1H,d,J=5.4Hz), 4.13(2H,q,J=7.2Hz), 4.49(1H,q,J=4.2Hz), 6.34(1H,t,J=2.1Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.4Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.2,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.0Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1,2.1,1.2Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=7.8Hz), 8.02(1H,s).

IR(KBr)1686,1593,1555,1512,1472,1431,1246,1227,1148,1130 $\text{cm}^{-1}$ .

【0249】

#### 実施例 226

(化合物 226 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(202mg)を水(4.0 ml)及び THF(4.0ml)に溶解させ、炭酸カリウム(104mg)を加えた。

クロロギ酸エチル(54  $\mu$ l)を加えた。

混合物を室温で 3 時間攪拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=3:1 $\rightarrow$ 1:1)で精製し、4-[6-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-1-ピペラジニルカルボン酸エチル(化合物 226)(183mg)をオイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26(3H,t,J=7.1Hz), 1.34-1.36(4H,m), 1.48-1.53(2H,m), 1.61(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.85-1.95(1H,m), 2.03-2.14(1H,m), 2.33(2H,t,J=7.7Hz), 2.38(4H,t,J=5.0Hz), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.9,4.8Hz), 3.41-3.48(1H,m), 3.48(4H,t,J=5.0Hz), 3.63(2H,t,J=7.2Hz), 3.81(1H,d,J=6.0Hz), 4.13(2H,q,J=7.1Hz), 4.49(1H,q,J=4.2Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.36-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.3,1.7Hz), 6.91(1H,dd,J=8.3,2.3,1.0Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.0,1.9,1.1Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.0Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)2932,1696,1593,1557,1514,1472,1429,1289,1246,1227,1148,1132,999 $\text{cm}^{-1}$ .

IR

(KBr)293,216,961,593,155,715,141,472,142,912,891,246,122,711,481,132,999,1696,1593,1557,1514,1472,1429,1289,1246,1227,1148,1132 and 999 $\text{cm}^{-1}$ .

(4 H, t, J=5.0Hz), 3.66(2 H, t, J=7.1Hz), 3.81 (1 H, d, J=5.4Hz), 4.13 (2 H, q, J=7.2Hz), 4.49 (1 H, q, J=4.2Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.36 - 6.39 (1 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.3, 1.4Hz), 6.91(1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.0Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz) 7.24 (1 H, t, J=7.8Hz), 8.02 (1 H, s).

IR (KBr) 1686, 1593, 1555, 1512, 1472, 1431, 1246, 1227, 1148 and 1130  $\text{cm}^{-1}$ .

[0249]

#### Working Example 2 26

(Production of compound 226)

N-[3-(3-chlorophenoxy) phenyl]-2-methyl-8-[6-(1-piperazinyl) hexyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido water (4.0 ml) and melting [2 and 3-d] pyrimidine -5-amine (202 mg) in THF (4.0 ml), it added potassium carbonate (104 mg).

ethyl chloroformate (54  $\mu$ l) was added.

mixture 3 hours was agitated with room temperature.

ethylacetate (100 ml) was added.

mixture water (30 ml) and was washed with saturated saline (20 ml).

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate.

Under vacuum, it removed solvent, refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic :hexane :ethylacetate =3:1 \*1:1), 4-[6-[5-[3-(3-chlorophenoxy) anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido [2 and 3-d] pyrimidine -8 (5 H)-yl] hexyl]-1-piperazine carboxylic acid ethyl it acquired (compound 226) (183 mg) as oil.

$^1\text{H-nmr}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  1.26 (3 H, t, J=7.1Hz), 1.34 - 1.36 (4 H, m), 1.48 - 1.53 (2 H, m), 1.61 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.85 - 1.95 (1 H, m), 2.03 - 2.14 (1 H, m), 2.33 (2 H, t, J=7.7Hz), 2.38 (4 H, t, J=5.0Hz), 2.46 (3 H, s), 3.31 (1 H, dt, J=12.9, 4.8Hz), 3.41 - 3.48 (1 H, m), 3.48 (4 H, t, J=5.0Hz), 3.63 (2 H, t, J=7.2Hz), 3.81 (1 H, d, J=6.0Hz), 4.13 (2 H, q, J=7.1Hz), 4.49 (1 H, q, J=4.2Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.0Hz), 6.36 - 6.39 (1 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.3, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz) 7.06 (1 H, ddd, J=8.0, 1.9, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.0Hz), 8.01 (1 H, s).



## 【0250】

## 実施例 227

(化合物 227)

2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-(4-オキシ-1-ペリジニル)エチル]アセトアミド (195mg, 0.36mmol)、エトキシアミン塩酸塩(52mg)及びピリジン(72  $\mu$ l)をメタノール(4.0ml)に混合させ、60 deg C で 1.5 時間撹拌した。

酢酸エチル(100ml)を加えた。

混合物を水(30ml)及び飽和食塩水(20ml)で洗浄した。

有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。

溶媒を減圧下、留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル)で精製し、さらに酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルで再結晶を行い、2-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]-N-[2-[4-(エトキシイミノ)-1-ペリジニル]エチル]アセトアミド(化合物 227 の製造)(146mg)を無色結晶として得た。

mp108-109 deg C.

元素分析値  $C_{31}H_{38}ClN_7O_3$  として

Calcd:C,62.88;H,6.47;N,16.56.

Found:C,62.53;H,6.19;N,16.47.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.24(3H, t, J=7.1Hz), 1.96-2.05(1H, m), 2.13-2.19(1H, m), 2.23(2H, t, J=5.9Hz), 2.44-2.54(8H, m), 2.48(3H, s), 3.37(2H, q, J=5.7Hz), 3.45(1H, dt, J=12.6, 4.8Hz), 3.62(1H, ddd, J=12.7, 9.5, 3.4Hz), 3.82(1H, d, J=7.2Hz), 4.06(2H, q, J=7.1Hz), 4.21(1H, d, J=15.6Hz), 4.33(1H, d, J=15.6Hz), 4.56(1H, q-like), 6.34(1H, t, J=2.3Hz), 6.39(1H, dd, J=8.3, 2.0Hz), 6.45(1H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.72(1H, t-like), 6.91(1H, ddd, J=8.3, 2.6, 1.2Hz), 7.01(1H, t, J=2.1Hz), 7.05-7.08(1H, m), 7.17(1H, t, J=8.1Hz), 7.25(1H, t, J=8.1Hz), 8.12(1H, s).

IR(KBr) 1669, 1586, 1559, 1514, 1489, 1472, 1429, 1337, 1223, 1150  $cm^{-1}$ .

## 【0251】

## 実施例 228

## [0250]

## Working Example 2 27

(compound 227)

2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 ( 5 H ) - yl ] - N - [ 2 - ( 4 - oxo - 1 - bipyridinyl ) ethyl ] acetamide ( 195 mg , 0.36mmol ), ethoxy amine acetate ( 52 mg ) and mixing pyridine ( 72 ;  $\mu$  l ) to methanol ( 4.0 ml ) , 1.5 hours it agitated with 60 deg C .

ethylacetate ( 100 ml ) was added .

mixture water ( 30 ml ) and was washed with saturated saline ( 20 ml ) .

organic layer was dried with anhydrous sodium sulfate .

Under vacuum , it removed solvent , refined residue with [shirikagerukaramukuromatogurafii ](basic :hexane :ethylacetate =1:1\*ethylacetate ) , furthermore did recrystallization with ethylacetate -diisopropyl ether jpl 1 , 2 - [ 5 - [ 3 - ( 3 - chlorophenoxy ) anilino ] - 2 - methyl - 6, 7 - dihydro pyrido [ 2 and 3 - d ] pyrimidine - 8 ( 5 H ) - yl ] - N - itacquired [ 2 - [ 4 - (ethoxyimino ) - 1 - bipyridinyl ] ethyl ] acetamide (Production of compound 227 ) ( 146 mg ) as colorless crystal .

mp108-109deg C.

elemental analysis values C<sub>31</sub>

</sub>H<sub>38</sub><sub>ClN<sub>7</sub></sub>O<sub>3</sub></sub> doing

Calcd:C, 62.88;H, 6.47;N, 16.56.

Found:C, 62.53;H, 6.19;N, 16.47.

<sup>1</sup>H-nmr ( 300 MHz ,  $CDCl_3$  ) ; $\delta$  1.24 ( 3 H , t , J=7.1Hz ) , 1.96 - 2.05 ( 1 H , m ) , 2.13 - 2.19 ( 1 H , m ) , 2.23 ( 2 H , t , J=5.9Hz ) , 2.44 - 2.54 ( 8 H , m ) , 2.48 ( 3 H , s ) , 3.37 ( 2 H , q , J=5.7Hz ) , 3.45 ( 1 H , dt , J=12.6 , 4.8Hz ) , 3.62 ( 1 H , ddd , J=12.7 , 9.5 , 3.4Hz ) , 3.82 ( 1 H , d , J=7.2Hz ) , 4.06 ( 2 H , q , J=7.1Hz ) , 4.21 ( 1 H , d , J=15.6Hz ) , 4.33 ( 1 H , d , J=15.6Hz ) , 4.56 ( 1 H , q-like ) , 6.34 ( 1 H , t , J=2.3Hz ) , 6.39 ( 1 H , dd , J=8.3 , 2.0Hz ) , 6.45 ( 1 H , dd , J=8.1 , 2.1Hz ) , 6.72 ( 1 H , t-like ) , 6.91 ( 1 H , ddd , J=8.3 , 2.6 , 1.2Hz ) , 7.01 ( 1 H , t , J=2.1Hz ) , 7.05 - 7.08 ( 1 H , m ) , 7.17 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) 7.25 ( 1 H , t , J=8.1Hz ) , 8.12 ( 1 H , s ) .

IR (KBr) 1669, 1586, 1559, 1514, 1489, 1472, 1429, 1337, 1223 and 1150  $cm^{-1}$ .

## [0251]

## Working Example 2 28

## (化合物 228 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(234mg, 0.44mmol)を THF(5.0ml)に溶解させ、無水酢酸(62  $\mu$ l)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加え、室温で 1 時間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、N-[8-[6-(4-アセチル-1-ピペラジニル)]ヘキシル]-2-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-イル)-N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]アミン(化合物 228)(189mg)をオイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz,CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.34-1.43(4H,m), 1.46-1.51(2H,m), 1.61(2H,quintet,J=7.1Hz), 1.85-1.96(1H,m), 2.03-2.12(1H,m), 2.08(3H,s), 2.29-2.44(6H,m), 2.46(3H,s), 3.31(1H,dt,J=12.6, 4.7Hz), 3.41-3.50(1H,m), 3.46(2H,t,J=5.1Hz), 3.60-3.65(4H,m), 3.82(1H,d,J=5.7Hz), 4.49(1H,q,J=4.2Hz), 6.34(1H,t,J=2.0Hz), 6.35-6.39(1H,m), 6.45(1H,dd,J=8.1,2.1Hz), 6.91(1H,ddd,J=8.4,2.4,0.9Hz), 7.01(1H,t,J=2.3Hz), 7.06(1H,ddd,J=8.1,2.1,1.2Hz), 7.16(1H,t,J=8.1Hz), 7.24(1H,t,J=8.1Hz), 8.01(1H,s).

IR(KBr)1636,1593,1557,1514,1489,1472,1429,1223,1148,999,735cm<sup>-1</sup>.

## 【0252】

## 実施例 229

## (化合物 229 の製造)

N-[3-(3-クロロフェノキシ)フェニル]-2-メチル-8-[6-(1-ピペラジニル)ヘキシル]-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-5-アミン(178mg, 0.33mmol)を THF(4.0ml)に溶解させた後、エチルイソシアナート(29  $\mu$ l)を加えた。

混合物を室温で 2 時間攪拌した。

エタノール(1.0ml)を加え、30 分間攪拌した。

反応混合物を減圧下、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩基性:ヘキサン:酢酸エチル=2:1→酢酸エチル)で精製し、4-[6-[5-[3-(3-クロロフェノキシ)アニリノ]-2-メチル-6,7-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-8(5H)-イル]ヘキシル]-N-エチル-1-ピペラジンカルボキサミド(化合物 229)を得た。

## (Production of compound 228 )

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[6-(1-piperazinyl)hexyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-amine (234 mg, 0.44mmol) in THF (5.0 ml), it added acetic anhydride (62  $\mu$ l).

mixture 2 hours was agitated with room temperature.

Including ethanol (1.0 ml), 1 hour it agitated with room temperature.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic:hexane:ethylacetate=2:1\*ethylacetate), N-[8-[6-(4-acetyl-1-piperazinyl)]hexyl]-2-methyl-5,6,7,8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-yl)-N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]amine (compound 228) (189 mg) as oil.

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.34 - 1.43 (4 H, m), 1.46 - 1.51 (2 H, m), 1.61 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.85 - 1.96 (1 H, m), 2.03 - 2.12 (1 H, m), 2.08 (3 H, s), 2.29 - 2.44 (6 H, m), 2.46 (3 H, s), 3.31 (1 H, dt, J=12.6, 4.7Hz), 3.41 - 3.50 (1 H, m), 3.46 (2 H, t, J=5.1Hz), 3.60 - 3.65 (4 H, m), 3.82 (1 H, d, J=5.7Hz), 4.49 (1 H, q, J=4.2Hz), 6.34 (1 H, t, J=2.0Hz), 6.35 - 6.39 (1 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.1, 2.1Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.4, 2.4, 0.9Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.3Hz), 7.06 (1 H, ddd, J=8.1, 2.1, 1.2Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.01 (1 H, s).

## IR (KBr )

163,615,931,557,151,414,891,472,142,912,231,148,999,735 cm<sup>-1</sup>.

## 【0252】

## Working Example 2 29

## (Production of compound 229 )

N-[3-(3-chlorophenoxy)phenyl]-2-methyl-8-[6-(1-piperazinyl)hexyl]-5,6,7 and 8-tetrahydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-5-amine (178 mg, 0.33mmol) after melting, ethyl isocyanate (29  $\mu$ l) was added to THF (4.0 ml).

mixture 2 hours was agitated with room temperature.

Including ethanol (1.0 ml), 30 min it agitated.

Under vacuum, it concentrated reaction mixture, refined residue with the[shirikagerukaramukuromatogurafii] (basic:hexane:ethylacetate=2:1\*ethylacetate), 4-[6-[5-[3-(3-chlorophenoxy)anilino]-2-methyl-6,7-dihydro pyrido[2 and 3-d]pyrimidine-8(5H)-yl]hexyl]-N-ethyl-1-piperazine carboxamide it acquired (compound 229) as oil.

物 229)(190mg)をアモルファスとして得た。

(190 mg ) as amorphous .

元素分析値  $C_{33}H_{44}C$   
 $IN_7O_2 \cdot 1/3H_2O$ として

elemental analysis values

$C_{33}H_{44}CIN_7O_2 \cdot 1/3H_2O$  doing

Calcd: C, 64.74; H, 7.35; N, 16.02.

Calcd: C, 64.74; H, 7.35; N, 16.02.

Found: C, 64.55; H, 7.43; N, 15.75.

Found: C, 64.55; H, 7.43; N, 15.75.

$^1H$ -NMR(300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.14(3H, t, J=7.2Hz), 1.34-1.36(4H, m), 1.50(2H, br), 1.61(2H, quintet, J=7.1Hz), 1.87-1.96(1H, m), 2.05-2.12(1H, m), 2.34(2H, t, J=7.5Hz), 2.41(4H, t, J=5.1Hz), 2.46(3H, s), 3.23-3.33(3H, m), 3.36(4H, t, J=5.1Hz), 3.46(1H, ddd, J=13.1, 10.0, 3.2Hz), 3.63(2H, t, J=7.1Hz), 3.77(1H, d, J=5.7Hz), 4.36(1H, t, J=4.8Hz), 4.48(1H, q-like), 6.34(1H, t, J=2.1Hz), 6.36-6.39(1H, m), 6.45(1H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 6.91(1H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01(1H, t, J=2.1Hz), 7.06(1H, dd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16(1H, t, J=8.0Hz), 7.24(1H, t, J=8.1Hz), 8.02(1H, s).

$^1H$ -nmr (300 MHz,  $CDCl_3$ );  $\delta$  1.14 (3 H, t, J=7.2Hz), 1.34 - 1.36 (4 H, m), 1.50 (2 H, br), 1.61 (2 H, quintet, J=7.1Hz), 1.87 - 1.96 (1 H, m), 2.05 - 2.12 (1 H, m), 2.34 (2 H, t, J=7.5Hz), 2.41 (4 H, t, J=5.1Hz), 2.46 (3 H, s), 3.23 - 3.33 (3 H, m), 3.36 (4 H, t, J=5.1Hz), 3.46 (1 H, ddd, J=13.1, 10.0, 3.2Hz), 3.63 (2 H, t, J=7.1Hz), 3.77 (1 H, d, J=5.7Hz), 4.36 (1 H, t, J=4.8Hz), 4.48 (1 H, q-like), 6.34 (1 H, t, J=2.1Hz), 6.36 - 6.39 (1 H, m), 6.45 (1 H, dd, J=8.6, 2.0Hz), 6.91 (1 H, ddd, J=8.2, 2.3, 1.0Hz), 7.01 (1 H, t, J=2.1Hz), 7.06 (1 H, dd, J=8.0, 2.0, 1.1Hz), 7.16 (1 H, t, J=8.0Hz), 7.24 (1 H, t, J=8.1Hz), 8.02 (1 H, s).

IR(KBr) 1595, 1553, 1489, 1472, 1429, 1260, 1223, 1148  $cm^{-1}$ .

IR (KBr) 1595, 1553, 1489, 1472, 1429, 1260, 1223 and 1148  $cm^{-1}$ .

[0253]

[0253]

実施例 230

Working Example 230

(化合物 230 の製造)

(Production of compound 230)

2-メチル-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.3g)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(0.9g)、p-トルエンスルホン酸-水和物(触媒量)をトルエン(25ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晚還流した。

overnight reflux it did 2-methyl-9-propyl-6,7,8,9-tetrahydro-5H-[pirimido][4 and 5-b]azepine-5-on (0.3 g), 4-(4-chlorophenoxy)aniline (0.9 g), the p-toluenesulfonic acid monohydrate (catalyst amount) in addition to toluene (25 ml), making use of Dean-Stark trap.

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

Including sodium bicarbonate water solution, it extracted with ethylacetate.

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate.

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶(0.31g)を得た。

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukumatogurafii] (elution solvent: ethylacetate/hexane), colorless crystal (0.31 g) was acquired.

結晶(0.2g)をエタノール(50ml)に溶かし、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で撹拌した。

It melted crystal (0.2 g) in ethanol (50 ml), it agitated with room temperature including sodium borohydride \* of excess.

水を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。

Including water, it concentrated, extracted with ethylacetate.

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate.

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-

It removed solvent, it refined residue making use of [shirikagerukaramukumatogurafii] (elution solvent: ethylacetate/hexane), N-[4-(4-chlorophenoxy)]

(2-メチル-9-プロピル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 230) (0.17g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (3H, t, J = 7.5 Hz), 1.59-1.76 (2H, m), 1.96-2.14 (4 H, m), 2.48 (3H, s), 3.30-3.48 (2H, m), 3.61-3.80 (2H, m), 3.87 (1H, br), 4.60-4.64 (1H, m), 6.49 (2H, d, J = 4.5 Hz), 6.81-6.86 (4H, m), 7.21 (2H, d, J = 4.5 Hz), 8.06 (1H, s).

#### 【0254】

##### 実施例 231

##### (化合物 231 の製造)

2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-オン(0.35g)、4-(4-クロロフェノキシ)アニリン(1.4g)、p-トルエンスルホン酸一水和物(触媒量)をトルエン(20ml)に加え、ディーンスターク装置を用いて一晩還流した。

炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、無色結晶(0.46g)を得た。

結晶(0.36g)をメタノール(20ml)に溶かし、過剰の水素化ホウ素ナトリウムを加え、室温で撹拌した。

水を加え、濃縮し、酢酸エチルで抽出した。

有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムを用いて乾燥した。

溶媒を留去、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル/ヘキサン)を用いて精製し、N-[4-(4-クロロフェノキシ)フェニル]-N-(2,9-ジエチル-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリミド[4,5-b]アゼピン-5-イル)アミン(化合物 231)(0.25g)を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.32 (6H, m), 1.94-2.13 (4H, m), 2.75 (2H, q, J = 7.6 Hz), 3.33-3.41 (1H, m), 3.59-3.63 (1H, m), 3.67 (2H, q, J = 7.0 Hz), 3.85 (1H, br), 7.21 (2H, d, J = 4.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.6 Hz).

#### 【0255】

##### 実施例 232

phenyl ] -N- it acquired (2 -methyl -9-propyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 230 ) (0.17 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (3 H, t, J=7.5Hz ), 1.59 - 1.76 (2 H, m ), 1.96 - 2.14 (4 H, m ), 2.48 (3 H, s ), 3.30 -3.48 (2 H, m ), 3.61 - 3.80 (2 H, m ), 3.87 (1 H, br ), 4.60 - 4.64 (1 H, m ), 6.49 (2 H, d, J=4.5Hz ), 6.81 - 6.86(4 H, m ), 7.21 (2 H, d, J=4.5Hz ), 8.06 (1 H, s ).

#### [0254]

##### Working Example 2 31

##### (Production of compound 231 )

overnight reflux it did 2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-on (0.35 g ), 4 - (4 -chlorophenoxy ) aniline (1.4 g ), p-toluenesulfonic acid acid monohydrate (catalyst amount ) in addition to toluene (20 ml ), making use of Dean-Stark trap .

Including sodium bicarbonate water solution , it extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

solvent was removed, residue was refined making use of [shirikagerukaramukuomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),colorless crystal (0.46 g ) was acquired.

It melted crystal (0.36 g ) in methanol (20 ml ), it agitated with room temperature including sodium borohydride \* of excess .

Including water, it concentrated, extracted with ethylacetate .

organic layer after washing, was dried with water and saturated saline making use of anhydrous magnesium sulfate .

It removed solvent , it refined residue making use of [shirikagerukaramukuomatogurafii ] (elution solvent :ethylacetate /hexane ),N- [4 - (4 -chlorophenoxy ) phenyl ] -N- it acquired (2 and 9 -diethyl -6, 7, 8, 9-tetrahydro -5H- [pirimido ] [4 and 5 -b ] azepine -5-yl ) amine (compound 231 ) (0.25 g ) as colorless amorphous .

<sup>1</sup>H-nmr (300 MHz , CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20 - 1.32 (6 H, m ), 1.94 - 2.13 (4 H, m ), 2.75 (2 H, q, J=7.6Hz ), 3.33 - 3.41 (1 H, m ), 3.59 - 3.63 (1 H, m ), 3.67 (2 H, q, J=7.0Hz ), 3.85 (1 H, br ), 7.21 (2 H, d, J=4.5Hz ), 8.09 (1 H, d, J=7.6Hz ).

#### [0255]

##### Working Example 2 32